Das Verhalten der Serumfermente bei akuten Pankreasaffektionen

von

Suse Hoferichter

aus Erlangen

Erlangen 8 1963

1963 № 163

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0088

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr.med.G.Hegemann

D A S V E R H A L T E N D E R S E R U M F E R M E N T E

B E I A K U T E N P A N K R E A S A F F E K T I O N E N

Eine experimentelle Studie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen - Nürnberg

Vorgelegt von
S u s e H o f e r i c h t e r
aus Erlangen .

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr.med.G.Theissing
Referent: Professor Dr.med.G.Hegemann
Tag der mündlichen Prüfung: 29.November, 1963

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. Problemstellung	4
II. Pankreasfermente im Blutserum	6
A. Allgemeines	6
1. Regulation der Serumfermente	6
2. Bedeutung der Serumfermente	7
3. Nachweis der Serumfermente	8
4. Übertritt der Pankreasfermente ins Blut	9
B. Kohlenhydratspaltende Fermente	11
1. Ursprung der Serumdiastase	11
2. Veränderungen der Serumdiastase	12
C. Esterasen	19
1. Pankreaslipase	19
2. Lezithinase	20
D. Proteolytische Fermente	21
E. Andere Fermente	22
III. Eigene Versuche	23
A. Allgemeine Versuchsanordnung	23
B. Serumfermentbestimmungen	25
1. Diastasebestimmung nach Wohlgemuth	26
2. Diastasebestimmung nach Peralta und Reinhold	29
3. Lipasebestimmung nach Bockus und Johnson	31
C. Pankreasgangligatur	33
1. Versuche	33
2. Serumdiastasebestimmungen	34
3. Serumlipasebestimmungen	34
4. Diskussion	37

D. Pankreasgangligatur und Sekretionsreiz 37
1. Gangligatur und Sekretinreiz 37
a. Versuche 38
b. Serumdiastasebestimmungen 38
c. Serumlipasebestimmungen 40
d. Besonderheiten 40
e. Diskussion 41
2. Gangligatur und Pankreozyminreiz 41
a. Versuche 42
b. Serumdiastasebestimmungen 42
c. Serumlipasebestimmungen 44
d. Diskussion 44

E. Experimentelle Pankreasnekrose 45
1. Versuche 46
2. Serumdiastasebestimmungen 47
3. Serumlipasebestimmungen 50
4. Diskussion 51

F. Pankreatektomie 51
1. Serumdiastasebestimmungen 51
2. Serumlipasebestimmungen 52
3. Diskussion 52

IV. Besprechung der Versuchsergebnisse 53
A. Wert von Diastasebestimmungen 53
B. Wert von Lipasebestimmungen 54
C. Kritik der Versuchsergebnisse 56
V. Zusammenfassung 58
VI. Literatur 59

I. PROBLEMSTELLUNG.

Die sichere Diagnose akuter Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse ist ein bislang ungelöstes Problem.

Das Pankreas entzieht sich beim Menschen durch die retroperitoneale, versteckte Lage der direkten Beobachtung. Klinische und röntgenologische Zeichen sind nur Ausdruck sekundärer Veränderungen, die auch durch andere Organerkrankungen verursacht sein können.

Die Diagnose einer akuten Pankreaserkrankung fusst deshalb auf vager Ausdeutung unspezifischer Symptome. Sie stützt sich dann vor allem auf den Nachweis von Störungen der inkretorischen und exkretorischen Pankreasfunktion.

Beim Verdacht auf eine akute Pankreaserkrankung ist der Glucosetoleranztest nicht durchführbar. Die Diagnose akuter Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse fusst so auch heute noch auf Urin- und Serumfermentuntersuchungen; vor allem auf der Bestimmung der Diastase. Der diagnostische Wert von Fermentbestimmungen ist aber sehr beschränkt und umstritten. Erhöhungen der Serumdiastase sind fragwürdig wegen mangelnder Spezifität und Inkonstanz. Serumlipasebestimmungen werden wegen Umständlichkeit und Dauer der Untersuchungen kaum routinemässig durchgeführt.

Wegen dieser Unsicherheit bei der Beurteilung von Serumfermentwerten, vor allem bei der Beurteilung der Serumdiastase, wurde im Tierexperiment das Verhalten von Diastase und Lipase im Serum bei verschieden schwerer Schädigung des Pankreas und bei der akuten haemorrhagischen Nekrose geprüft.

Diese Untersuchungen wurden an der Chirurgischen Universitätsklinik in Erlangen und dem Bockus Research Institute der University of Pennsylvania in Philadelphia, Pa. durchgeführt.

II. P A N K R E A S F E R M E N T E I M B L U T S E R U M.

A. Allgemeines.

Im Blutserum sind immer Pankreasfermente nachweisbar. Der Serumspiegel dieser Fermente ist normalerweise konstant (LAGERLOF, 1945 (99), JANOWITZ und DREILING, 1959 (87)).

1. Regulation der Serumfermente.

Die Regulation des Fermentspiegels geschieht durch extra-pankreatische Faktoren (DREILING, 1958 (37)). Der Einfluss von ACTH und von Steroidhormonen der Nebennierenrinde ist dabei nachgewiesen (DREILING, 1958 (38)). Der Serumfermentspiegel ist auch abhängig von einer intakten Leberfunktion. So wurden Änderungen des Fermentspiegels bei Lebererkrankungen beobachtet (DREILING, 1959 (39)).

Nach Pankreatektomie treten dagegen keine bleibenden Veränderungen des Serumfermentspiegels auf (DREILING, 1959 (39)). Ältere Mitteilungen über den Abfall der Serumdiastase nach Pankreatektomie von KAUFMANN, 1895 (93), SCHLESINGER, 1908 (138), sowie von MOEKEL und ROST, 1910 (112), sind durch neuere Untersuchungen widerlegt. Schon WOHLGEMUTH, 1908, STAWRAKI, 1915 (149) und GÜLZOW, 1940 (61,60) wiesen nach, dass bei länger überlebenden Tieren der Diastasewert im Serum nach Pankreatektomie nur kurzfristige Veränderungen (Abfall) aufweist, sich aber schnell wieder normalisiert.

CARLSON und LUCKHARDT, 1908 (23), sowie von FALKENHAUSEN, 1928 (46) fanden in ihren Untersuchungen überhaupt keinen Einfluss der Pankreatektomie auf den Diastasewert des Serums.

2. Bedeutung der Serumfermente.

Die Bedeutung dieser Fermente im Serum ist noch nicht geklärt (SPITZER, 1953 (148), GÜLZOW und HÜBner, 1942 (63)). Es erscheint heute zweifelhaft, dass es sich hierbei nur um ein zufälliges Geschehen oder um einen nebensächlichen Zustand handelt (JORDAN und GROSSMAN, 1957 (90)). Es bestehen nachgewiesene enge Beziehungen zwischen der Blutamylase und dem Kohlenhydratstoffwechsel (DREILING, 1958 (37), GÜLZOW, 1941 (62), 1943 (64)). Ebenso auch mit dem Fettstoffwechsel (DREILING und BIERMAN, 1957 (36)). Die Zirkulation von Pankreasfermenten im Blut ist auch für den Transport, die Deposition und Mobilisation von Fetten und Eiweissen von Bedeutung, wie DRAGSTEDT, 1954 (35), DREILING und BIERMAN, 1957 (36), DOUBILET, 1958 (34) und ORVIS, FOWLER und EVANS, 1958 (119) nachweisen konnten.

Beim pankreatektomierten Patienten wurde nach Enzymgaben eine erhöhte Absorption von Fetten und Proteinen festgestellt. Dabei erfolgte aber keine vollständige Ausnutzung dieser absorbierten Substanzen (JORDAN und GROSSMAN, 1957 (90)).

Nach totaler Pankreatektomie treten trotz Substituierung mit Pankreasfermenten und Insulin Veränderungen der Blutlipide, Fettleber und Gewichtsabgabe durch Abbau der Fettdepots auf (HARTMANN, 1958 (68)).

Ebenso ist ein Einfluss der Pankreasserumfermente auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber (STUHLFAUTH, 1958 (152)), und den Eiweisstoffwechsel der Leber (WEWALKA, 1958 (156)) nachgewiesen.

3, Nachweis der Serumfermente.

Die Amylase kommt im Serum in aktiver Form vor, die Lipase dagegen nur in einem inaktiven Zustand (GONZALES, 1962 (54)). Proteolytische Fermente sind durch die immer im Überschuss vorhandenen Inhibitoren blockiert (SCHULMANN, 1952 (139,140)).

Der Nachweis von Amylase und Lipase ist direkt möglich. Proteolytische Fermente lassen sich nur indirekt nachweisen. Die Desoxyribonuklease wurde 1956 von KOWLESSAR (95) im Serum bestimmt. Trypsin wurde 1958 von NARDI (115) mittels eines synthetischen Polypeptids, dessen Amidbindungen nur von Trypsin gespalten werden können, nachgewiesen.

Auf einen Trypsingehalt des menschlichen Serums bzw. eine endokrine Sekretion von Trypsin kann auch geschlossen werden durch Änderungen der antiproteolytischen Aktivität (RUSH und CLIFTON, 1952 (136)), durch Änderungen des Fibrinogengehaltes im Serum (INNERFIELD, 1952 (80)) sowie durch Änderungen der Blutgerinnung (STORER, 1953 (150)), die sich nach Exstirpation des Pankreas einstellen (LASHER und CABG, 1950 102)). Gleichartige -bzw. gegensätzliche- Beobachtungen wurden gemacht bei akuter Pankreatitis (SHINOWORA, 1953 (142)) oder nach parenteraler Administration von Trypsin (INNERFIELD, 1952 (81)). INNERFIELD, 1952 (80) sieht im Trypsin ein notwendiges Element für die Aufrechterhaltung der normalen Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

4. Übertritt der Pankreasfermente ins Blut.

Der Weg auf dem der Übertritt der Pankreasfermente in das Blut erfolgt ist ebenfalls noch ungeklärt.

Wegen des konstanten Enzymspiegels im Blutserum wird die retrograde Impermeabilität der Azinuszellen in Zweifel gezogen und eine endokrine Funktion der Azinuszellen diskutiert (DOUBILET, 1958 (34), JANOWITZ und HOLLANDER, 1951 (86)).

Pankreasfermente werden in konstanten Mengen über den Lymphweg abtransportiert. Nach Stimulation der Drüse waren im Ductus thoracicus erhöhte Mengen von Pankreasfermenten nachweisbar. Andererseits waren die Fermente im Lymphstrom von der Drüse bei Pankreasfibrose erniedrigt (DUMONT und MULHOLLAND, 1959 (41), DUMONT, DOUBILET und MULHOLLAND, 1960 (42)).

Auch über die Leberparenchymzelle (retrograd über das Gallenwegsystem) gelangen Pankreasfermente in das Blut. Insbesondere scheint dies der Fall zu sein, wenn eine funktionsunfähige Gallenblase -durch Verlust der Windkesselfunktion- einen erhöhten Pankreasdruck nicht mehr auffangen kann (HEINKEL, 1961 (69)).

Ein vermehrter Übertritt von Pankreasfermenten in das Blut ist bei einer Abflussbehinderung in das Duodenum entweder durch Aufhebung der retrograden Impermeabilität (POPPER und NECHELES, 1940 (126), HOWARD, SMITH und PETERS, 1949 (78)) oder durch Verstärkung der hypothetisch angenommenen endokrinen Funktion (JANOWITZ und HOLLANDER, 1951 (86)) durchaus denkbar. Eine Erhöhung des intrakanalikulären Druckes, die dafür Voraussetzung ist, tritt ein bei einer Stenose des Ausführungsganges auf funktioneller oder organischer Basis. Eine Kompression des Ausführungsganges, besonders im Kopfteil der Drüse durch ein sich entwickelndes Pankreasoedem bewirkt ebenfalls einen erheblichen intrakanalikulären Druckanstieg. Dabei wird eine Fermenterhöhung im Blut beobachtet. Die Diastase ist dabei teilweise bis auf 200 mg pro 100 ml Serum erhöht (ZIMMERMANN und LEVINE, 1951 (116)).

B. Kohlenhydratespaltende Fermente.

Die Pankreasdiastase gehört zum Typ der α-Amylasen. Diese spalten die Glucosekette, wo diese α-glykosidisch in 1,4 Stellung miteinander verknüpft ist (WALDRON, 1952 (154)). Die Pankreasdiastase wurde von K.H. MEYER, FISCHER und BERNFELD, 1946 (110) und später von CALDWELL, 1952 (20) kristallisiert dargestellt. Sie wird wie alle tierischen Amylasen durch Chloridionen aktiviert. Das Wirkungsoptimum liegt bei einem pH von 6,8.

1. Ursprung der Serumdiastase.

Der Ursprung der Serumdiastase ist nicht sicher bekannt, (SOMOGYI, 1940 (146)). Nicht nur das Pankreas, sondern auch verschiedene andere Organe wie Mundspeicheldrüsen, Leber und Dünndarmschleimhaut sind für den Serumdiastasespiegel und seine Erhöhungen von Bedeutung (SOMOGYI, 1941 (145,147)). Dies wurde durch klinische und experimentelle Untersuchungen von JANOWITZ und DREILING, 1959 (87) deutlich. Die multizentrische Bildung der Serumdiastase wurde durch Eviscerationsexperimente von CRAIG, 1960 (29) mit Sicherheit nachgewiesen.

Eine Bedeutung der erhöhten Serumdiastase für die Folgen und Komplikationen der akuten Pankreasnekrose ist noch nicht nachgewiesen worden.

2. Veränderungen der Serumdiastase.

Die Serumdiastase findet sich bei akuten Pankreaserkrankungen erhöht. In seinen grundlegenden Arbeiten spricht KATSCH, 1924 (91), 1934 (92) von "Fermententgleisung".

Nachfolgende Untersuchungen brachten jedoch sehr unterschiedliche und sich widersprechende Angaben über Konstanz, Dauer und Höhe der Serumdiastase bei akuter Pankreatitis (ELMAN, ARONSON und GRAHAM, 1929 (45), SOMOGYI, 1940 (146,145), 1941 (147)).

Diastaseerhöhungen über einen längeren Zeitraum bei akuter Pankreatitis sind beschrieben von IVY und GIBBS, 1952 (85). Nur für einen kurzen Zeitraum bestehende Erhöhungen fanden dagegen FORELL, 1962 (49), BOCKUS, 1950 (11), PRESTON und KUKRAL, 1962 (123) und SCHULTZ Jr., 1963 (141).

Während einige Untersucher in fast allen Fällen von akuten Pankreaserkrankungen eine, wenn auch nur kurzzeitige Diastaseerhöhung fanden (FORELL, 1962 (49)) wurde auch dieses von anderen nicht bestätigt. So sah POLLOCK, 1959 (123) bei 100 Patienten mit akuter Pankreatitis nur in 41 Fällen eine erhöhte Serumdiastase. Das Fehlen von signifikanten Diastaseerhöhungen, auch bei laufenden Kontrolluntersuchungen, führt zu zahlreichen Probelaparatomien infolge der diagnostischen Fehleinschätzung des Krankheitsbildes (HOFERICHTER, 1963 (76)).

Das Fehlen der Serumdiastaseerhöhungen bei akuter Pankreatitis wird auch durch experimentelle Untersuchungen bestätigt (MENGUY, HALLENBECK, BOLLMAN und GRINDLAY, 1957 (109)).

Der Wert von Diastasebestimmungen bei der akuten Pankreatitis unterliegt daher zunehmender Kritik (COMFORT und OSTERBERG, 1940 (27), 1941 (28), GRAY, PROBSTEIN und HEFT, 1941 (56)).

Ausser bei akuten Pankreasaffektionen wurden Serumdiastaseerhöhungen auch bei zahlreichen anderen Krankheitsbildern gefunden. Hierauf machte zuerst RAFFENSPERGER, 1950 (131), 1951 (130) aufmerksam. Dieses ist besonders wichtig bei den differentialdiagnostisch in Betracht kommenden akuten Baucherkrankungen wie Intestinalperforationen, Peritonitis, Strangulationsileus, Mesenterialgefässverschluss und beim Gallensteinleiden. Aber auch andere Erkrankungen führen zu erhöhten Serumdiastasewerten. Diese wurden ebenso beobachtet nach Gaben bestimmter Medikamente, nach Verletzungen und operativen Eingriffen.

Bei Intestinalperforationen kann die Serumdiastase erhöht sein. RAFFENSPERGER berichtete 1950 (131) über 5 Patienten mit perforiertem Ulcus duodeni und stärkerer Diastaseerhöhung im Serum, bei denen das Pankreas autoptisch völlig normal war. Diese Beobachtungen sind seitdem mehrfach bestätigt worden. Es ist möglich, dass die Erhöhung durch die Absorption des in die freie Bauchhöhle ausgetretenen Duodenalinhaltes verursacht wird, (BURNETT und NESS, 1955 (17) und PEMBERTON, GRINDLAY und BOLLMAN, 1950 (120)). Über erhöhte Diastasewerte im Serum nach Intestinalperforationen liegen Mitteilungen vor von MUSGROVE, 1950 (113), ROGERS, 1961 (133), BURNETT und NESS, 1955 (17), MAHAFFEY, BROCKMAN, JORDAN und HOWARD, 1955 (104), EDMONSON, BERNE, HOMANN und HOWARD 1955 (142), POLLOCK, 1959 (123), WILSON und SEABROOK, 1953 (159), AMERSON, HOWARD und VOWLES, 1958 (2), sowie in jüngerer Zeit von WROBLEWSKY, 1960 (163), KUNZEN, 1962 (97), GODT, 1962 (53) und SCHULTZ Jr., 1963 (141)).

Auch auf das Vorkommen von erhöhten Diastasewerten im Serum bei der Peritonitis machte erstmals RAFFENSPERGER, 1950 (131) aufmerksam, wo er über 8 Patienten berichtete.

In der Folgezeit wurden diese Beobachtungen bestätigt durch BERRYMAN und GEORGE, 1960 (9), BOCKUS, 1950 (11), BOCKUS, ROTH und SIFRE, 1951 (12), POLLOCK, 1959 (123), DOERR und BECKER, 1961 (32) und GODT 1962 (53).

Auch beim Strangulationsileus hat RAFFENSPERGER, 1950 (131), 1951 (130) erhöhte Diastasewerte im Serum gefunden. Gleiche Beobachtungen liegen vor von BURNETT und NESS, 1955 (17), BOYD und BYRNE, 1959 (15). Diese Angaben wurden bestätigt durch Untersuchungen beim experimentellen Strangulationsileus durch HIATT, 1959 (73).

Über Diastaseerhöhungen im Serum beim Mesenterialgefässverschluss berichteten GRAY und AMADOR, 1958 (55), sowie KORN, WEST, DAVIS und GIBBEL, 1962 (94).

Zahlreich sind die Mitteilungen über Diastaseerhöhungen im Serum beim Steinleiden der Gallenwege. GRIESSMANN fand 1938 (57) bei 402 Patienten eine vermehrte Urindiastase in 45%. Über Serumfermenterhöhungen, speziell der Diastase, berichteten BERNHARD, CRISCIONE und MOYER, 1959 (8). GODT, 1962 (53) fand bei 79% der Untersuchten eine Diastaseerhöhung, ohne dass klinisch eine Pankreasmitbeteiligung zu erkennen war.

Auf die Diastaseerhöhungen bei der akuten Cholecystitis machte ebenfalls schon RAFFENSPERGER, 1950 (131) aufmerksam. IVY und GIBBS fanden 1952 (85) bei 18% der Patienten mit Cholecystitis eine Diastaseerhöhung im Serum.

Weitere Angaben dazu stammen von BURNETT und NESS, 1955 (17), HALL Jr., HOWARD, JORDAN Jr. und WITT, 1956 (66), POLLOCK, 1959 (123), WILSON und SEABROOK, 1963 (159) und SCHULTZ Jr., 1963 (141).

Verständlich ist die Diastaseerhöhung im Serum bei Erkrankungen der Speicheldrüsen. APPLEBAUM fand 1944 unter 50 Patienten mit akuter Parotitis eine Diastaseerhöhung bei 48 Erkrankten (4). Gleich hohe Verhältniszahlen werden angegeben von BUSS und TUDOR, 1945 (5), die unter 15 Patienten 12 mal eine Erhöhung der Diastase fanden, sowie CAUDELL und WHEELOCK, 1946 (24), die über Serumdiastaseerhöhungen in 84 % bei Parotitis berichteten. Ähnliche Ergebnisse liegen vor von MALINOWSKY, 1952 (105), IVY und GIBBS, 1952 (85) und KORN, WEST, DAVIS und GIBBEL, 1962 (94).

Infolge der Ausscheidungsstörung bei Nierenversagen kann es zu einer Erhöhung der Serumfermentwerte, insbesondere der Diastase kommen, wie schon RAFFENSPERGER, 1950 (131), 1951 (130) nachgewiesen hat. Weitere Beobachtungen dazu durch BOCKUS, KALSER, ROTH, BOGOCH und STEIN, 1955 (13), McGEACHIM und HARGAN, 1957 (106) und KORN, WEST, DAVIS und GIBBEL, 1962 (94).

Auch andere Organerkrankungen können mit Erhöhungen der Serumdiastase einhergehen. Dieses ist berichtet von der Pneumonie (AMERSON, HOWARD und VOWLES, 1958 (2)), bei Virushepatitis (CUMMINS und BOCKUS, 1951 (30) und beim Herzinfarkt (ABRUZZO, HOMA, HOUCK und COFFEE, 1958 (1)).

Eine medikamentöse Beeinflussung der Serumdiastasewerte ist seit langem bekannt. So berichteten ANTOPOL, SCHIFRIN und TUCHMAN, 1934 (3) und FRIEDMAN und THOMPSON, 1936 (52) über die Veränderungen nach Azethylcholingaben.

Auch nach der Administration von Opiaten kommt es zu einer Erhöhung der Diastasewerte im Serum, wahrscheinlich durch den Spasmus des Sphincter Oddi und die resultierende Drainagestörung bedingt (PRESTON und KUKRAL, 1962 (129). Die ersten Beobachtungen dazu waren von GROSS, COMFORT, MATHIESON und POWER, 1951 (58), sowie BOGOCH, ROTH und BOCKUS, 1954 (14). Bestätigt wurden diese durch BURKE, PLUMMERund BRADFORD, 1950 (16) sowie KORN, WEST, DAVIS und GIBBEL, 1962 (94).

Selbst nach der Anwendung von Corticosteroiden sind Serumdiastaseerhöhungen beobachtet (CHALLIS, DAVIS, WAHL und HINTON, 1957 (25)). Ebenso sind diese beim chronischen Alkoholiker beschrieben (ABRUZZO, HOMA, HOUCK und COFFEE, 1958 (1), CARTER, 1945 (22)).

Diastaseerhöhungen im Serum finden sich auch nach Verletzungen (JANOWITZ und DREILING, 1959 (87)), insbesondere nach Hirnverletzungen (SMOLIK, NASH und NINECURT, 1953 (144).

Schliesslich wurden nach Operationen ebenfalls Diastaseerhöhungen im Serum mit wechselnder Häufigkeit angegeben, (MIXTER, PFEFFER und HINTON, 1961 (111)). Dies wurde auch nach kleineren Eingriffen wie Endoskopien (HEINKEL, 1961 (69) oder Laparatomien (FORELL, 1962 (49) beobachtet.

Die Verwertungen von Serumdiastasebestimmungen für die Diagnose akuter Pankreasaffektionen ist demnach ausserordentlich problematisch. Die Erhöhung der Serumdiastase bei zahlreichen, insbesondere differential-diagnostisch in Betracht kommenden Erkrankungen, sowie das mögliche Fehlen einer Diastaseerhöhung bei der akuten Pankreasnekrose lassen deren Wert sehr zweifelhaft erscheinen.

Trotzdem stützt sich die Diagnose der akuten Pankreaserkrankungen in der Klinik fast einzig auf die Diastasebestimmung (BERMAN, DUNN und STRAEHLEY, 1961 (7), KUNTZEN, 1959 (97), KORN, WEST, DAVIS und GIBBEL, 1962 (94), SCHULTZ Jr., 1963 (141)).

Der Unsicherheit wird dadurch zu begegnen versucht, dass nur extreme Erhöhungen der Diastase im Serum, mindestens über 128 WE, teilweise aber erst über 1024 WE als für eine akute Pankreatitis sprechend gewertet werden (BERMAN, DUNN und STRAEHLEY, 1961 (7), FORELL, 1962 (49)). Weniger hohe Werte bleiben kaum berücksichtigt, wogegen bei Normalwerten ein akutes Pankreasgeschehen leicht ausgeschlossen wird (BERMAN, DUNN und STRAEHLEY, 1961 (7)).

Der Forderung nach wiederholten Bestimmungen der Serumdiastase steht die Erfahrung gegenüber, dass die Serumwerte nur kurze Zeit erhöht bleiben. Durch Kontrolluntersuchungen mehrmals abnorm hohe Werte zu erzielen, kann deshalb kaum erwartet werden.

C. Esterasen.

1. Pankreaslipase.

Die Pankreaslipase gehört zur Gruppe der Esterasen, die die Verseifung der anorganischen und organischen Ester in Alkohol und freier Säure bewirken. Die Lipasen unterscheiden sich von den einfachen Esterasen dadurch, dass sie Fette (Ester langkettiger Karbonsäuren mit Glycerin) schneller spalten als niedermolekulare Ester. Während umgekehrt die einfachen Esterasen letztere bevorzugt hydrolysieren (BUSCH, 1957 (19)).

Die Pankreaslipase spaltet aus den Fetten nur Fettsäurereste ab, die mit primären Alkoholgruppen (C1 und C3) des Glycerins verestert sind, wobei Stearinsäure, Palmitinsäure oder Ölsäurereste etwa gleichgut abgespalten werden. Der an der sekundären Alkoholgruppe sitzende Fettsäurerest wird von der Pankreaslipase nicht oder doch nur sehr schwer abgespalten (MATSON und BECK, 1957 (107)).

Es ist bisher noch nicht gelungen, die Lipase isoliert zu kristallisieren. Die Aktivität der Pankreaslipase wird potenziert durch Gallensalze, Kalzium, bestimmte Aminosäuren und Peptide. Das Wirkungsoptimum liegt bei einem pH von 7,0 bis 8,8.

Angaben über die lipolytische Aktivität des Serums bei akuten Pankreasaffektionen sind seltener als Angaben über gefundene Diastasewerte. Die grundlegenden Arbeiten dazu sind von CHERRY und CRANDALL, 1932 (26), sowie von JOHNSON und BOCKUS, 1940 (88), 1943 (89) publiziert.

Die Erhöhungen der Serumlipase gehen dabei mehr parallel der Schwere der Pankreaserkrankung (BOCKUS, 1950 (11)). Eine Parallelität mit den Diastasewerten ist aber schon wegen der erheblichen Tagesschwankung bei letzteren nicht zu erwarten (MIXTER Jr., PFEFFER und HINTON, 1961 (111)). Die Erhöhungen der Serumlipase bleiben über einen längeren Zeitraum beobachtbar als die Erhöhungen der Diastase (del POZO und EHRENREICH, 1962 (128)). Gleiche Beobachtungen von BUSCH, 1957 (19).

Die Bedeutung der Serumlipase für die Systemkomplikation der akuten Pankreatitis wie generalisierte Fettnekrosen, Kalziumdefizit und Demyelinisation des Gehirns ist noch nicht fundiert nachgewiesen (SILVER und WULSIN, 1951 (143)).

2. Lezithinasen.

Lezithinase A spaltet von Lezithin und Zephalin ein Fettsäuremolekül (wahrscheinlich eine ungesättigte Säure) ab, wobei Lysolezithin oder Lysozephalin entstehen.

Lezithinase A findet sich in grösserer Konzentration im menschlichen Pankreas. Erhöhungen im Serum bei akuten Pankreasaffektionen sind beobachtet (ZIEVE, VOGEL und KELLY, 1962 (164)). Die klinische Auswertung dieser Feststellungen ist aber noch nicht möglich.

D. Proteolytische Fermente.

Trypsin ist eine Protease, die in inaktiver Form als Trypsinogen von den Azinuszellen sezerniert wird. Im Intestinum wird es durch das Enzym Enterokinase bei einem pH 6 bis 9 zu Trypsin aktiviert. Autokatalytische Aktivation tritt ein bei einem pH 7 bis 8. diese wird beschleunigt durch Kalzium oder andere alkalische Erdionen (KUNITZ und NORTHRUP, 1955 (96)).

Trypsin wirkt optimal bei einem pH von 8 bis 9, und zwar im Sinne einer Endopeptidase. Es hydrolisiert praktisch alle Typen von Proteinen. Trypsin wirkt spezifisch auf solche Peptidverbindungen, die die Aminogruppen von Arginin und Lysin enthalten.

Trypsin ist in reiner Form kristallisiert dargestellt worden (KUNITZ und NORTHRUP, 1955 (96)).

Der Nachweis proteolytischer Fermente im Blutserum ist problematisch, vor allem wegen der im Überschuss vorhandenen Inhibitorsubstanzen (LANDSTEINER, 1900 (100), SCHULMANN, 1952 (139,140)). Freies aktives Trypsin oder Chymotrypsin konnten wir nicht mit Sicherheit im Hundeserum nachweisen. Kristallines Trypsin lässt sich in vitro gleichermassen durch Proteinaseinaktivatoren wie durch menschliches oder Tierserum inaktivieren (INOUYE, 1962 (83)). Eine erhöhte proteolytische Aktivität des Serums ist bei der Pankreatitis durch den Nachweis von Argininamidasen (GULLICK, 1963 (59)) gefunden worden.

Die Systemfolgen der akuten Pankreasnekrose werden von verschiedenen Untersuchern hauptsächlich mit der (nicht sicher nachgewiesenen) erhöhten proteolytischen Aktivität des Serums in Verbindung gebracht (SILVER und WULSIN, 1957 (143)). Das gilt insbesondere für die Gerinnungsstörungen (INNERFIELD), 1953 (82), SHINOWARA, 1953 (142)).

E. Andere Pankreasfermente.

Untersuchungen über andere Pankreasfermente im Blutserum sind spärlich.

So finden sich Mitteilungen über die Maltase bei BUSCH, 1957 (19), über Cholesterinesterasen bei SWELL, 1955 (153), über Chymotrypsin bei KUNITZ und NORTHRUP, 1955 (96) und über Carboxypeptidasen bei FOLK, 1958 (47).

Die Desoxyribonukleaseaktivität im Pankreas ist sehr hoch (DONAHUE, 1958 (33)). Kurzfristige Erhöhung der Desoxyribonuklease im Serum bei akuter Pankreatitis sind beschrieben (DONAHUE, 1958 (33), ROBERT und SAMUEL, 1957 (132)).

Weitere Beobachtungen liegen über die Leucin--aminopeptidase von RUTENBERG, 1958 (137), über die Ribonuklease von DUCKMAN, 1956 (40), über die Elastase von ROBERT und SAMUEL, 1957 (132) und die Collagenase vor (ZIFFRIN und HOSIE, 1955 (165)); (STRAUMFJORD und NUMMEL, 1957 (151)).

III. E I G E N E V E R S U C H E.

A. Allgemeine Versuchsanordnung.

Die Untersuchungen wurden an 76 Hunden durchgefürt. Die Tiere hatten ein Gewicht von 13 bis 25 kg.

Der Hund empfiehlt sich als Versuchstier bei Experimenten am Pankreas. Das Gangsystem weist zwar gegenüber dem des Menschen einige Unterschiede auf. So münden zwei bis vier Ausführungsgänge isoliert und ohne Kommunikation mit dem Gallenwegsystem in das Duodenum. Der Lipasegehalt im Hundepankreas ist zwei-mal, der Diastasegehalt sechsmal so hoch wie beim Menschen (WALDRON, 1952 (154)). Dagegen ist der Gehalt an α-Lecithinase wesentlich geringer als beim Menschen (ZIEVE, VOGEL und KELLY, 1962 (164)).

Die anatomischen Verhältnisse sind infolge der intraperitonealen Lage der Drüse beim Hund gut überblickbar. Die Ernährung ist der des Menschen völlig anzupassen und zu kontrollieren. Sie ist darüber hinaus willkürlich zu variieren. Vor- und Nachbehandlung sind standardisierbar. Parallelversuche sind deshalb sicher zu vergleichen. Für laufende Untersuchungen lässt sich beim Grosstier genügend Serum gewinnen. Darüber hinaus ist zumindest die chronische Pankreatitis als Spontanerkrankung beim Hund bekannt (HOFERICHTER, 1963 (76)).

Die Versuche wurden stets im Sinne von Parallelversuchen durchgeführt. Operation, Vor- und Nachbehandlung waren dabei immer völlig identisch. Die Operationen wurden in Nembutal- oder Trapanalnarkose durchgeführt. Nembutal wurde in einer Dosierung von 25 mg pro kg Körpergewicht, Trapanal in einer Dosierung bis zu 15 mg pro kg Körpergewicht gebraucht.

Während der Operation wurden je nach dem Gewicht der Tiere 500,0 bis 1000,0 ccm 5%ige Glucose infundiert.

Alle Operationen fanden unter völlig aseptischen Kautelen statt. Durch einen medianen Oberbauchschnitt wurde die Duodenalschlinge luxiert. Der distaler liegende, grosse Ductus Santorini wurde von ventral her, der in der Regel kleinere, proximaler mündende Ductus Wirsungianus und eventuell zusätzlich vorhandene Gänge wurden von dorsal her exponiert. Das Pankreas selbst, wie vor allem auch die Blutversorgung im Bereich der Gangmündungen in das Duodenum wurden sehr sorgfältig geschont. Eine Traumatisierung der Drüse wurde in jedem Falle sicher vermieden. Das Duodenum wurde in keinem Fall eröffnet.

Am Operationstage erhielten die Tiere postoperativ 500,0 ccm einer 5%igen Glukoselösung. Am 1. und 2. postoperativen Tage wurden je nach Körpergewicht bis zu 1500,0 ccm 5%ige Glukoselösung fundiert. Antibiotica wurden keine gegeben.

B. Serumfermentbestimmungen.

Die Bestimmung der Serumfermente erfolgte vor dem Eingriff, eine Stunde postoperativ, fünf Stunden postoperativ und bei einem Teil der Versuchstiere auch zwölf Stunden postoperativ. Weitere Bestimmungen wurden von 24 Stunden an täglich durchgeführt.

Die Bestimmungen der Serumdiastase erfolgten nach den Methoden von WOHLGEMUTH, 1908 (160), 1913 (161), 1929 (162) und kolorimetrisch nach SOMOGYI, 1940 (146), 1941 und 1940 (147) in der Modifikation von PERALTA und REINHOLD, 1954 (121).

Die WOHLGEMUTH'sche Bestimmung wurde wegen deren weiter Verbreitung an chirurgischen Kliniken gewählt. Fast alle klinischen Arbeiten basieren darauf (BERMAN, DUNN und STRAEHLEY, 1961 (7)). Wegen der Kritik, die an der WOHLGEMUTH'schen Probe geübt wird (POLOWE, 1943 (124)) haben wir bei einem Teil der Versuchstiere die Diastase auch kolorimetrisch bestimmt.

Die Lipase im Serum wurde nach der Methode von CHERRY und CRANDALL, 1932 (26) in der Modifikation von BOCKUS und JOHNSON, 1940 (88), 1943 (89) bestimmt. Eine Differenzierung der Gesamtesterasen des Blutes entsprechend ihrem Verhalten gegenüber Atoxyl oder Chinin (RONA, 1911 (134) war nicht notwendig. Die Anordnung der Experimente gestattete es mit Sicherheit auftretende Veränderungen auf die Pankreaslipase zu beziehen.

1. Diastasebestimmung nach WOHLGEMUTH.

Prinzip der Methode:

Der Diastasenachweis nach WOHLGEMUTH beruht auf der Ermittlung der diastatischen Kraft, mit der eine zugeführte Stärkelösung fermentativ abgebaut wird, (160,161,162). In einer fortlaufenden Verdünnungsreihe mit Jod als Indikator wird der Abbau zu Achroodextrinen bestimmt.

Reagenzien:

o,9 %ige (physiologische) Kochsalzlösung
1 %o ige Stärkelösung
1/50 N Jodlösung

Technik der Methode:

In zwölf numerierten Reagenzgläsern wird das zu untersuchende Serum mit physiologischer Kochsalzlösung in einer fortlaufenden Verdünnungsreihe von 1:1 bis 1:2048 angesetzt.

Glas zwei bis zwölf werden mit je 1,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung beschickt. In Glas eins wird 1,0 ccm Serum gegeben. Aus diesem Glas eins wird sodann 1,0 ccm dieses Serums in Glas zwei pipettiert. Aus Glas zwei erfolgt die erneute Abpipettierung von 1,0 ccm der Lösung nach Durchmischung in Glas drei usw.

Zu sämtlichen Gläsern wird dann je 2,0 ccm einer 1%igen Stärkelösung zugeführt. Die Beschickung muss in rascher Folge geschehen. Die Gläser werden anschliessend in ein Wasserbad von 38°C gebracht, in dem sie 30 Minuten stehen müssen.

Die Unterbrechung des Fermentprozesses geschieht dadurch, dass alle Röhrchen gemeinsam für etwa 2 Minuten in Eiswasser gestellt werden. Schliesslich erfolgt ein Zusatz von zwei Tropfen einer 1/50 N Jodlösung zu jedem Glas.

Auswertung:

In Gläsern, in denen noch (unverdaute) Stärke enthalten ist, tritt durch das hinzugefügte Jod sofort eine intensive Blaufärbung auf. Die chemische Natur der dabei gebildeten blauen Jodstärke ist noch unbekannt (HUECKEL, 1943 (79)).

Der Inhalt der anderen Gläser, in denen keine Stärke mehr vorhanden war, bleibt hell. Der Abbau zu Achroodextrinen, Dextrin und Maltose wird durch einen gelblichen Farbton angezeigt. Das Röhrchen, in welchem der erste blauviolette bis blaue Farbton erkennbar ist, gilt als Grenze bis zu welcher die diastatische Wirkung reicht. Dieses wird als Limesröhrchen bezeichnet.

Für die Berechnung der Fermentmenge ist dasjenige Röhrchen massgebend, welches dem Limesröhrchen in der Reihe vorausgeht. In diesem ist der völlige Abbau der Stärke zu Erythrodextrin erfolgt. Es weist daher keinerlei blaue Farbnuancen mehr auf. Es besteht hier ein ausgesprochener Rot- bis Rotbraunton.

Anhand dieses Röhrchens bzw. der Serumverdünnung in diesem Röhrchen wird errechnet, wieviel ccm der 1%o igen Stärkelösung von 1,0 ccm Serum bei 38°C in 30 Minuten fermentativ abgebaut wurde. Die diastatische Kraft wird ausgedrückt mit 38° : 30 Minuten in Einheiten.

Da die angewandte Fermentmenge (Serumverdünnung) zur angewandten Stärkemenge sich wie 1,0 ccm Serumferment zur fraglichen Stärkemenge verhält, lässt sich die diastatische Kraft mit d=38°:30 Minuten nach der Formel berechnen:

$$\frac{\text{ccm Stärkelösung mal 1}}{\text{ccm unverdünntes Serum}} = \frac{2}{\text{ccm unverdünntes Serum}}$$

Die Berechnung der Fermentmenge kann also praktisch durch Multiplikation des Grades der Serumverdünnung mit 2 erfolgen.

Die Ergebnisse werden ausgedrückt in WOHLGEMUTH-Einheiten. Die Normalwerte für den Menschen liegen in unserem Laboratorium im Durchschnitt bei 4 WE. Beim Hund ist der Serumspiegel wesentlich höher. Wir fanden im Durchschnitt 32 bis 64 Einheiten.

2. Diastasebestimmung nach PERALTA und REINHOLD.

Prinzip der Methode:

Die Schnellmethode zur Diastasebestimmung im Serum nach PERALTA und REINHOLD beruht, wie die Probe nach WOHLGEMUTH auf der Farbänderung einer Jodstärkelösung infolge des fermentativen Stärkeabbaus durch Diastase (121). Dabei wird eine gepufferte Stärkelösung in einer bestimmten Zeiteinheit (5 Min.) durch diastasehaltiges Serum fermentativ abgebaut und der Absorptionsabfall in der Lösung bei 660 my elektrophotometrisch gemessen (121).

Reagenzien.

1. Gepufferte Kochsalzlösung. Diese besteht aus
   13,o g NaCl
   5,9 g KH_2PO_4
   29,89 g $Na_2PO_4 \cdot 7H_2O$
   aqua dest. ad 1000,0 ml

2. Standardisierte Stärkelösung. Es wurde die Standardlösung Nr. 3800 der Hartman-Leddon Co. Philadelphia, Pa. verwandt.

Das Reagenz wurde bereitet aus 80,0 ccm gepufferter Kochsalzlösung, der 10,0 ccm der standardisierten Stärkelösung unter Schütteln zugesetzt wurde.

Vor jeder Bestimmung wurden 5,0 ccm von diesem Reagenz im Colorimeter auf die Marke von 325 exakt geeicht durch eventuellen Zusatz der gepufferten Kochsalzlösung, bzw. durch hinzufügen von Stärkelösung.

Technik der Methode:

Die Untersuchungen wurden im Klett-Colorimeter mit Rotfilterung bei 660 my durchgeführt.

Dazu wurden 5,0 ccm des gut geschüttelten Reagenz in einem Wasserbad von 38°C erwärmt. In einem zweiten Reagenzglas wurden 1,0 ccm Serum ebenfalls bei 38°C im Wasserbad erwärmt.

Jetzt wurde das Klett-Colorimeter mittels aqua dest. bei vorgesetztem Rotfilter auf 660 my auf 0-Einstellung geeicht.

Nach Erwärmung von Reagenz und Serum für fünf Minuten im Wasserbad bei 38°C wurden beide Lösungen miteinander gut vermischt. Das Reagenzglas wurde erneut 30 Sekunden in das Wasserbad gestellt. Danach erfolgte das Ablesen im Colorimeter (Wert A_1).

Die Lösung wurde sodann nochmals für fünf Minuten in ein Wasserbad von 38°C gegeben. Danach erfolgte erneutes Ablesen im Colorimeter (Wert A_2).

Auswertung.
Die Differenz zwischen dem Wert A_1 und A_2 wurde mit 10 multipliziert und in Einheiten (Klett-Einheiten) angegeben.

Normalwerte beim Menschen liegen zwischen 25 und 250 E, im Durchschnitt etwa bei 125 E.

Es wurden bei 25 normalen, erwachsenen Hunden die Nüchternwerte der Diastase im Serum auf diese Weise kolorimetrisch bestimmt.

Diese Normalwerte wiesen ausserordentlich starke Schwankungen auf. Die ermittelten Werte lagen zwischen 90 und 800 E.

3. Lipasebestimmungen nach BOCKUS und JOHNSON.

Das klassische Bestimmungsprinzip, wie es von CHERRY und CRANDALL, 1932 (26) für die Messung der Lipaseaktivität des Blutserums eingeführt wurde, ist relativ einfach. Das zu untersuchende Serum wirkt unter Standardbedingungen auf eine Ölemulsion ein. Nach einer bestimmten Reaktionszeit wird dann die Menge, der durch die Esterasen fermentativ abgespaltenen freien Ölsäure gemessen.

Reagenzien:

Puffer: 10,0 ml einer M/3 Lösung $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ und
3,0 ml einer M/3 Lösung KH_2PO_4

Olivenölemulsion: 50% ige Olivenölemulsion mit
5% Gummi arabicum und
0,2% Natriumbenzoatzusatz

Äthylalkohol: 95% ig.

1% ige alkoholische Phenolphthaleinlösung

N/20 NaOH Lösung: 20,0 ccm 2,5 N Natronlauge gelöst in
1000,0 ccm aqua dest.

Technik der Methode:

In zwei gezeichnete Reagenzgläser (A und B) wird je 3,0 ccm aqua dest. gegeben.

Unter Hinzufügen von 1,0 ccm Serum wird der Inhalt eines jeden Reagenzglases gut durchgeschüttelt.

Das Reagenzglas A wird in einem Wasserbad von 100°C (bei Kochhitze) für 5 Minuten zur Inaktivierung der Lipase erhitzt.

Nach Abkühlung wird in jedes Glas (A und B) 0,5 ccm von der Pufferlösung hinzugefügt. Sodann werden in jedes Glas (A und B) 2,0 ccm Olivenölemulsion gegeben. Diese Lösung wird wieder gut durchgeschüttelt und die Gläser mit einem Gummistopfen verschlossen.

Beide Reagenzgläser werden anschliessend für 24 Stunden (mindestens für 18 Stunden) in einem Wasserbad von 38°C inkubiert.

Nach dieser Zeit werden in jedes der Reagenzgläser 3,0 ccm 95% iger Äthylalkohol und zwei Tropfen der alkoholischen Phenolphthaleinlösung gegeben. Schliesslich wird sodann jedes Reagenzglas mit N/20 NaOH bis zum Auftreten eines rosaroten Farbumschlages titriert.

Auswertung.

Das Ergebnis wird ausgedrückt in den mehr verbrauchten ccm einer N/20 Natronlauge, die zur Austitration des nicht inaktivierten Serums (Glas B) nötig sind. Dazu wird die Menge N/20 NaOH, die zur Austitration des inaktivierten Serums (Glas A) nötig war, von der für das aktive Lipase enthaltene Serum (Glas B) benötigten Menge abgezogen.

Die im Tierserum ermittelten Normalwerte entsprachen denen des Menschen völlig und lagen unter 1,0 ml N/20 NaOH. In über 95% der Bestimmungen unter 0,6 ml N/20 NaOH. Es wurden mehr als 100 Bestimmungen bei Normaltieren durchgeführt.

C. Pankreasgangligatur (Versuchsreihe 1)

Die Ligatur der Pankreasausführungsgänge führt beim Hund zur Bildung eines interstitiellen, intrakapsulären Oedems. Gleichzeitig kommt es im Serum zu einer Diastaseerhöhung, wie es schon LANGENDORFF, 1879 (101) und seither viele andere beschrieben haben WANG, WANG und GROSSMAN, 1950 (155), FORELL, 1959 (48), WHITE und MAGEE, 1962 (157), HERMANN und KNOWLES, 1963 (72). Kleintiere haben einen zehn-mal höheren, der Hund einen etwa sechs-mal höheren Diastasegehalt des Pankreas als der Mensch. Veränderungen der normalerweise schon wesentlich höheren Serumdiastase sind mitgeteilt (FORELL, 1959 (48)).

Die Lipasewerte wurden nur bei Grosstieren (Hunden) erhöht gefunden (NEMIR Jr., 1949 (118)). Bei Nagern ist die lipolytische Aktivität des Serums nach Gangligatur nicht verändert (FORELL, 1959 (48)).

1. Versuche.

Bei sieben Hunden wurde als einzige operative Massnahme die Ligatur der Pankreasgänge durchgeführt. Die Tiere zeigten postoperativ deutliche Krankheitszeichen. Alle Versuchstiere erholten sich aber nach wenigen Tagen und überlebten sämtlich.

2. Serumdiastasebestimmungen.

Die Serumdiastase wies dabei einen leichten Anstieg auf, im Durchschnitt auf 512 WE (s. Abb. 1).

Eine Stunde nach der Operation waren die Werte noch wenig verändert. Sie betrugen 32 WE bis 128 WE, im Durchschnitt 64 WE. Fünf Stunden nach dem Eingriff betrugen die ermittelten Maximalwerte 256 WE, im Durchschnitt 128 WE. Nach 24 Stunden wurden bei einem Tier Erhöhungen auf 1024 WE festgestellt. Im Durchschnitt lag die Erhöhung etwa bei 512 WE.

Die Durchschnittswerte blieben für etwa vier Tage unverändert. Dann trat ein langsamer Rückgang ein. Eine Normalisierung war in spätestens vierzehn Tagen erreicht.

3. Serumlipasebestimmungen.

Die Serumlipase wies einen deutlichen Anstieg auf (s. Abb. 1).

Schon nach einer Stunde lagen die sämtlichen ermittelten Werte deutlich über dem Ausgangswert. Der Maximalwert wurde dabei mit 1,8 ml verbrauchter N/20 NaOH berechnet, der Minimalwert mit 0,6, im Durchschnitt 1,3. Nach fünf Stunden betrug der Maximalwert bereits 4,5 ml N/20 NaOH, der Durchschnittswert lag bei 3,8. Die geringste Erhöhung wurde mit 2,6 ml N/20 NaOH festgestellt. Alle Werte lagen damit signifikant über dem Ausgangsnormalwert.

Nach 24 Stunden betrug der Maximalwert 6,8 ml N/20 NaOH, der Durchschnittswert 4,3. Ein weiterer Anstieg war noch am 2. postoperativen Tage auf maximal 8,6, im Durchschnitt auf 6,8 ml N/20 NaOH feststellbar. Von hier ab waren die ermittelten Werte langsam rückläufig. Eine Normalisierung war etwa nach drei Wochen wieder erreicht.

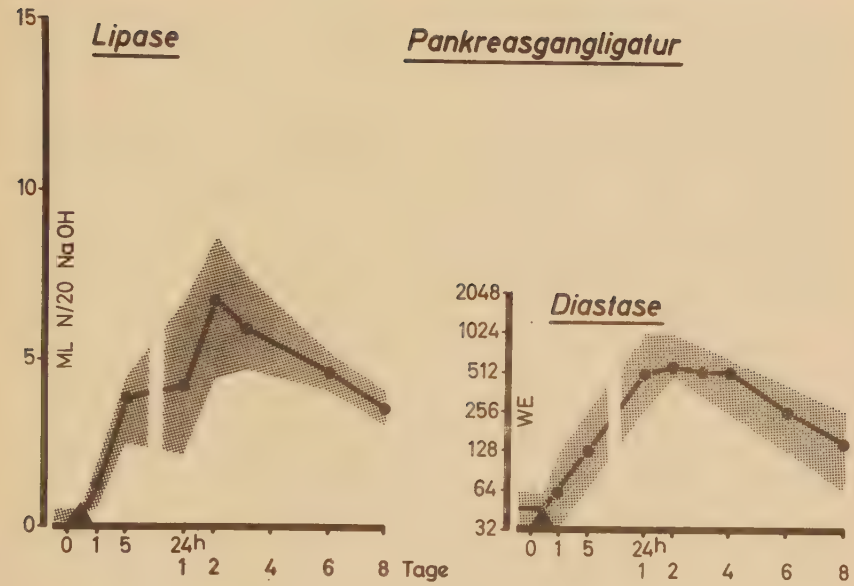

Abbildung 1:
Verhalten der Serumfermente nach experimenteller Pankreasgangligatur. Die schraffierte Fläche entspricht der Streuung der ermittelten Werte. Die ausgezogene Linie gibt den errechneten Mittelwert an.

4. Diskussion.

Bei Berücksichtigung des um ein Vielfaches höheren Ausgangswertes beim Hund ist der gefundene Maximalwert von 1024 WE einer Erhöhung auf etwa 64 WE beim Menschen gleichzusetzen. Entsprechend müsste für den erhöhten Mittelwert mit 512 WE etwa 32 WE angenommen werden. Diese Werte gelten jedoch beim Menschen nicht als signifikant für eine akute Pankreaserkrankung. Die deutlichen Erhöhungen der Serumlipase kennzeichneten dagegen gut den klinischen Krankheitsverlauf.

D. Pankreasgangligatur und Sekretionsreiz.

Durch Gangligatur und gleichzeitigen Sekretionsreiz der Drüse kommt es zu einer stärkeren Schwellung des Pankreas, vergleichbar dem sog. ZOEPFELL'schen Oedem.

Untersuchungen über die exkretorische Pankreasfunktion nach Gangligatur und Sekretionsreiz wurden mitgeteilt von WANG, WANG und GROSSMAN, 1950 (155). Berichte über das Verhalten von Esterasen und Diastasen im Blutserum dabei sind bislang noch nicht veröffentlicht.

1. Pankreasgangligatur und Sekretinreiz (Versuchsreihe 2).

Zur Stimulation wurde das Hormon Sekretin verwandt. Sekretin ist aus der Duodenalschleimhaut und Jejunalschleimhaut zu gewinnen. Es stimuliert das Pankreas zur Abgabe eines dünnflüssigen bikarbonatreichen, aber fermentarmen Speichels(BAYLISS und STARLING, 1902 (6), MELLANBY, 1925 (108)). Eine Beeinflussung des Serumfermentspiegels nach intravenöser Injektion ist nachgewiesen (BURTON, HAMMOND, HARPER, HOWAT, SCOTT und VARLEY, 1960 (18)).

a. Versuche

Gangligaturen und gleichzeitige intravenöse Injektion von Sekretin)+ wurden bei elf Hunden durchgeführt. Als Dosierung wurden zwei Einheiten pro kg Körpergewicht gewählt. Unmittelbar nach Ligatur und Injektion kam es zu einer sehr starken Schwellung der Drüse und einer deutlich sichtbaren Durchblutungssteigerung.

Die Versuchstiere boten einige Tage deutliche Krankheitszeichen, ähnlich denen nach einfacher Gangligatur. Sie erholten sich alle bis auf eines (Versuchstier P 0029), welches am 3. Tage postoperativ ad exitum kam. Dieses Tier zeigte schon bei der Operation erhebliche Veränderungen am Pankreas. Graue fleckförmige Verfärbungen der Läppchen und zahlreiche Verkalkungen sprachen für eine durchgemachte Pankreatitis. Bei der Sektion fand sich eine haemorrhagische Pankreatitis mit Fettgewebsnekrosen.

b. Serumdiastasebestimmungen.

Die Diastasewerte im Serum zeigten einen leichten Anstieg, im Durchschnitt auf 512 WE (s. Abb. 2).

Eine Stunde postoperativ betrugen die ermittelten Maximal- und Minimalwerte 32 bzw. 64 WE. Sie unterschieden sich damit nicht von den vor der Operation ermittelten. Fünf Stunden postoperativ war eine geringe Erhöhung festzustellen, auf minimal 64 WE, maximal 128 WE.

24 Stunden nach der Operation lag der Maximalwert bei 512 WE. Der ermittelte Minimalwert war im Normbereich mit 64 WE.

)+ "Sekretin" der Fa. Vitrum, Stockholm

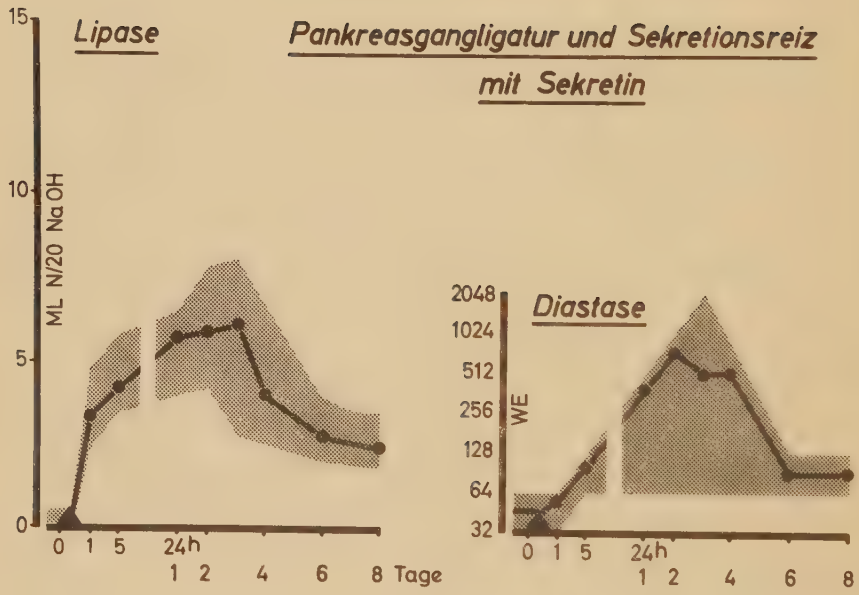

Abbildung 2:
Verhalten der Serumfermente nach Pankreasgangligatur und zusätzlichem Sekretionsreiz mit Sekretin.

Vier Tage blieben die Durchschnittswerte auf etwa 512 WE erhöht und zeigten dann einen langsamen Abfall. Der ermittelte Höchstwert in dieser Versuchsserie lag am 3. Tage bei 2048 WE.

c. Serumlipasebestimmungen

Die Lipasewerte zeigten postoperativ eine Erhöhung im Durchschnitt auf etwa 6,0 ml N/20 NaOH (s. Abb. 2).

Schon eine Stunde nach der Operation waren die Lipasewerte erheblich angestiegen. Der Minimalwert wurde mit 2,4,der Maximalwert mit 4,7 ml N/20 NaOH ermittelt. Im Durchschnitt waren die Werte auf 3,5 erhöht. 5 Stunden postoperativ betrug der Maximalwert 5,7, der Durchschnittswert 4,3 ml N/20 NaOH.

24 Stunden nach der Operation war der Durchschnittswert auf 5,8 ml N/20 NaOH angestiegen. Der Maximalwert lag bei 6,5, der geringste ermittelte Wert bei 4,0. Ein weiterer leichter Anstieg wurde in den nächsten 2 Tagen beobachtet. Am 3. Tag lagen die Werte zwischen 8,3 und 2,8 ml N/20 NaOH. Das Mittel betrug 6,0. Von hier ab war ein langsamer aber stetiger Abfall der Serumlipasekonzentration zu beobachten.

d. Besonderheiten

Die Serumfermentwerte bei dem Versuchstier P 0029, welches bei der Operation bereits eine erhebliche Pankreasschädigung zeigte und am 3. postoperativen Tag infolge einer haemorrhagischen Pankreatitis ad exitum kam, war auffallend.

Die Serumdiastase war eine Stunde nach der Operation mit 64 WE nicht verändert. Sie zeigte fünf Stunden nach der Operation einen leichten Anstieg auf 128, 24 Stunden später einen solchen auf 512 WE. Am 2. und 3. postoperativen Tag waren die Serumdiastasewerte bereits auf den Ausgangswert von 64 WE wieder zurückgefallen.

Die Serumlipasewerte waren dagegen stets identisch mit dem ermittelten Maximalwert in dieser Versuchsserie und stiegen am 3. Tag auf 9,2 ml N/20 NaOH, mit Abstand dem Höchstwert in dieser Versuchsserie an.

e. Diskussion.

Bei etwa gleichem Krankheitsverlauf wie bei den Tieren mit einfacher Gangligatur waren Diastase- und Lipasewerte ebenfalls nicht von den Resultaten der ersten Versuchsreihe verschieden. Die Diastase fand sich nur leicht erhöht, während die Lipasewerte eine signifikante Erhöhung aufwiesen. Bei schwerem Krankheitsverlauf des verendeten Versuchstieres waren die Diastasewerte uncharakteristisch, während die Lipasewerte dieses Tieres die höchsten in dieser Versuchsserie darstellten.

2. Pankreasgangligatur und Pankreozyminreiz (Versuchsreihe 3).

Das aus der Duodenalschleimhaut stammende Hormon Pankreozymin führt zur Produktion eines sehr zähflüssigen fermentreichen Bauchspeichels (HARPER und RAPER, 1943 (67)).

Das Hormon steht noch nicht in reiner Form zur Verfügung (DHARIWAL, 1963 (31)). Es wird zusammen mit Cholecystokinin (IVY und OLDBERG, 1928 (84)) und Sekretin aus der Duodenalschleimhaut extrahiert und steht nur in dieser Kombination zur Verfügung (FRIEDMAN und SNAPE, 1945 (51) und NASSET, 1938 (116)).

Nach intravenöser Injektion sind Änderungen des Serumfermentspiegels nachgewiesen (BURTON, HAMMOND, HARPER, HOWAT, SCOTT und VARLEY, 1960 (18)).

a. Versuche

Gangligaturen und Stimulation der Pankreassekretion mit einem pankreozyminhaltigen Extrakt der Duodenalmukosa)+ wurden bei neun Tieren durchgeführt. Als Dosierung wurden etwa zwei Einheiten pro kg Körpergewicht intravenös gewählt. Bei allen Versuchstieren entwickelte sich eine schwere akute haemorrhagische Entzündung des Pankreas. Von neun Versuchstieren dieser Serie überlebte nur eines. Am Pankreas standen zu diesem Zeitpunkt noch die Blutungen im Vordergrund. Die Nekrosen begannen sich erst zu demarkieren (Pankreasapoplexie).

b. Serumdiastasebestimmungen

Die Diastase stieg im Serum postoperativ auf maximal 512 WE an (s. Abb. 3).

Eine Stunde postoperativ lagen die Werte zwischen 128 WE und 256 WE. Fünf Stunden danach betrugen die entsprechenden Werte 256 und 512 WE. 24 Stunden später wurden die gleichen Maximal- und Minimalwerte ermittelt. Im Durchschnitt lagen damit die Serumdiastasewerte deutlich unter 512 WE.

)+ "Cecekin" der Fa. Vitrum, Stockholm

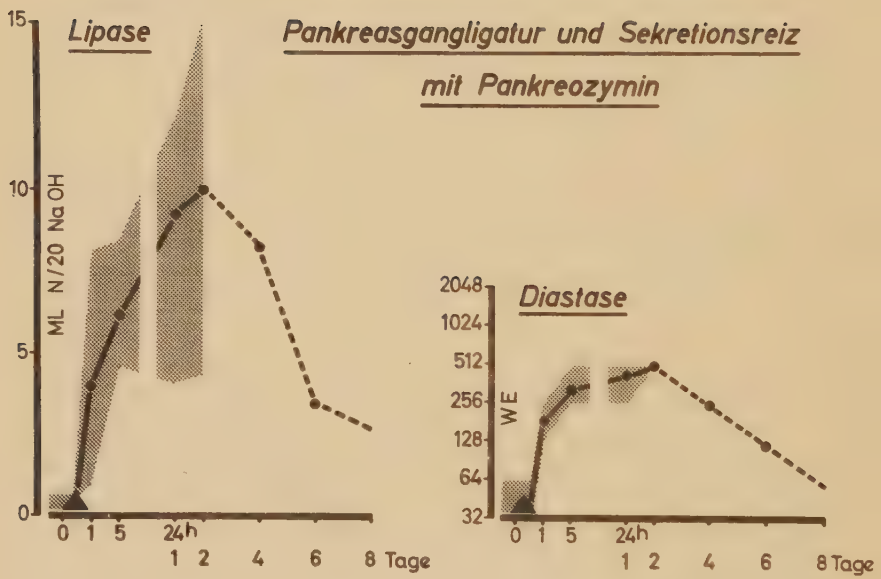

Abbildung 3:
Verhalten der Serumfermente nach Pankreasgangligatur und Sekretionsreiz mit Pankreozymin: Beachte sofortigen steilen Anstieg der Lipase. Den zweiten Tag überlebte nur ein Versuchstier. Die Diastase lässt keinen Unterschied gegenüber dem Verhalten bei leichten Pankreasschäden (vergl. Abb.1 und 2) erkennen.

Das einzig überlebende Tier zeigte einen Abfall von 512 WE, am 2. postoperativen Tage auf 256 WE am 4. bzw. 128 am 6. postoperativen Tag.

c. Serumlipasebestimmungen

Die Serumlipase zeigte einen unmittelbar postoperativ einsetzenden, steilen Anstieg bis zum 30-fachen des maximalen Normalwertes (s. Abb. 3).
Schon eine Stunde postoperativ waren die Werte signifikant erhöht. Der Minimalwert lag bei 1,0, der Maximalwert bei 7,8 ml N/20 NaOH. Im Mittel betrug er 4,0. Fünf Stunden postoperativ lag der Minimalwert bei 4,5, der Maximalwert bei 8,3 ml N/20 NaOH. Der Mittelwert betrug 6,3.

Der kontinuierliche Anstieg setzte sich bis zum Ableben der Versuchstiere fort. 24 Stunden postoperativ betrug der ermittelte Minimalwert 4,3, der Maximalwert 12,3 ml N/20 NaOH. Der Mittelwert lag bei10,1.

48 Stunden postoperativ lagen die Werte zwischen 4,8 und 15,4 ml N/20 NaOH, im Mittel bei 10,0.

Das einzig überlebende Versuchstier in dieser Serie zeigte am 4. postoperativen Tage einen Serumlipasewert von 8,2, am 6. postoperativen Tag einen solchen von 3,8 ml N/20 NaOH.

d. Diskussion.

Die ermittelten Serumdiastasewerte charakterisierten also in keiner Weise den klinischen Verlauf oder den pathologisch-histologischen Befund. Sie waren völlig identisch mit den bei einfachen, nicht tödlich verlaufenden Schädigungen der vorausgegangenen Versuchsserien 1 und 2 erhaltenen Werten.

Höhe und Verlauf der lipolytischen Aktivität des Serums zeigten dagegen in charakteristischer Weise den klinischen Verlauf, die Schwere und Ausdehnung der Veränderungen des Pankreas selbst an.

E. Experimentelle Pankreatitis (Versuchsreihe 4).

Stenosierungen des Ausführungsgangsystems, Injektionen in das Pankreas, Unterbrechungen oder Behinderungen der Blutzufuhr und Stenosierungen des Duodenum, wie auch Nervenreize können zu einer erheblichen Veränderung der histologischen Struktur des Pankreas führen (sog. experimentelle Pankreatitis).

Veränderungen der Serumfermente sind dabei -mit völlig konträren Ergebnissen- beschrieben. Nager (Kleintiere) zeigen wegen deren andersartiger Pankreasfunktion ein anderes Verhalten als Grosstiere (Hunde), deren Ernährung der des Menschen angepasst werden kann. Aber auch bei der gleichen Tierart sind unterschiedliche Ergebnisse berichtet (POPPER und PLOTKE, 1941 (127), HENNING und HEINKEL, 1952 (71), HEINKEL, 1953 (70), IVY und GIBBS 1952 (85), GÜLZOW und FIEDLER, 1960 (65), HOFERICHTER, 1963 (75)).

Jede Manipulation an der Bauchspeicheldrüse führt zu einer Schädigung des Organs. Diese ist aber keineswegs vergleichbar mit dem dramatischen Geschehen bei der akuten Pankreasnekrose des Menschen, dem haemorrhagischen, aseptisch-nekrotischen Zerfall der ganzen Drüse, mit der fatalen Beeinflussung des Kreislaufs und dem frühzeitigen Nierenversagen (HOFERICHTER, 1963 (76)).

Als Standardmethode zur Erzielung einer fast immer tödlich verlaufenden akuten Pankreasnekrose beim Hund ist die intrakanalikuläre Injektion fermentativ abgebauten Blutes in den Pankreasgang geeignet (HOFERICHTER, NEMIR Jr. und DRABKIN, 1962 (70)). Diese durch fermentativ abgebautes Blut induzierte Pankreasnekrose beim Hund ist im klinischen Ablauf und autoptisch mit der Pankreasnekrose des Menschen vergleichbar.

1. Versuche

Bei 46 Hunden wurde in der oben angegebenen Weise experimentell eine akute haemorrhagische Pankreasnekrose erzeugt. Unbehandelt starben davon alle Versuchstiere bis auf zwei innerhalb von 96 Stunden.

Schon kurz nach der Injektion des Inkubates in den Pankreasgang kam es zu einer starken Schwellung der Drüse mit Aufhebung der Läppchenzeichnung und intrakapsulärem Flüssigkeitsaustritt.

Bei der Autopsie der nach etwa 24 Stunden verendeten Versuchstiere stand eine subkapsuläre und intraglanduläre Blutung im Vordergrund. Später war der geschwollene Drüsenkörper von Parenchymnekrosen, zahlreichen Abszessen und Haemorrhagien durchsetzt. Regelmässig bestand ein schmutzig braun-rotes Exsudat der Bauchhöhle, in dem eine erhebliche lipolytische Aktivität nachgewiesen werden konnte. Alle Tiere zeigten ausgedehnte generalisierte Fettnekrosen.

Das mikroskopische Bild war anfangs gekennzeichnet durch eine schwere Entzündung mit Fibrinablagerungen, sowie Überwiegen von Blutungen. Später verendete Tiere zeigten zunehmend ausgedehnte Nekrosen des Parenchyms und Fettgewebes.

2. Serumdiastasebestimmungen.

Laufende Diastasebestimmungen im Serum nach WOHLGEMUTH konnten nur bei sechs der Versuchstiere durchgeführt werden. Trotz Infusionsbehandlung zeigten die Tiere eine erhebliche Bluteindickung. Da grösserer Wert auf die Bestimmung der Lipase gelegt wurde, stand teilweise nicht mehr genügend Serum auch für die Diastasebestimmung zur Verfügung.

Die Serumdiastasewerte zeigten einen Anstieg auf maximal 512 WE am 2. postoperativen Tag. Eine Stunde postoperativ betrugen die Durchschnittswerte 64 WE. Fünf Stunden postoperativ wurden zwischen 64 WE und 256 WE ermittelt. Gleiche Werte fanden sich 24 Stunden postoperativ. Nur einmal konnte am 2. Tage (postoperativ) eine Erhöhung auf 512 We festgestellt werden.

Bei acht Tieren wurde die Serumdiastase kolorimetrisch bestimmt. Die so ermittelten Diastasewerte zeigten postoperativ einen geringen Anstieg der Mittelwerte bei sehr starker Schwankung der Einzelwerte, die sämtlich bis auf eine Ausnahme im Normbereich blieben (s. Abb. 4).

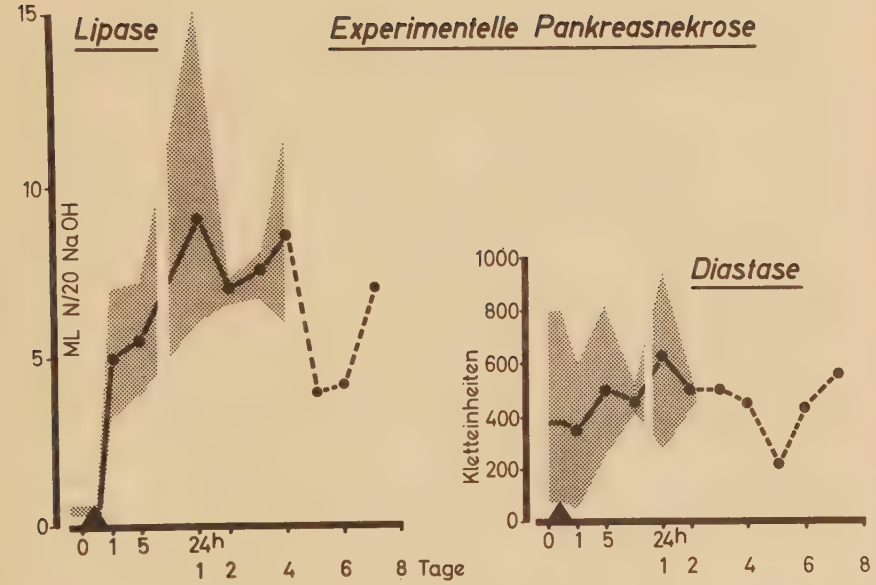

Abbildung 4:
Verhalten der Serumfermente bei experimenteller Pankreasnekrose: Steiler Anstieg der lipolytischen Aktivität entsprechend der Schwere des Krankheitsbildes. Scheinbarer Abfall am 2. Tag durch Absterben der am schwersten erkrankten Versuchstiere bedingt. Nur ein Tier lebte länger als vier Tage.
Beachte: Auch bei kolorimetrischer Bestimmung keine signifikanten Veränderungen der Diastase.

Eine Stunde postoperativ war der Mittelwert geringfügig auf 360 Einheiten abgefallen. Minimal- und Maximalwerte wurden mit 50 Einheiten bzw. mit 600 Einheiten festgestellt. Fünf Stunden später lag der Mittelwert bei 510 Einheiten, der Minimalwert betrug 240 Einheiten, der Maximalwert 810 Einheiten.

12 Stunden später lagen die Werte zwischen 430 Einheiten und 530 Einheiten, im Mittel bei 470 Einheiten.

24 Stunden später zeigten sich wieder breite Schwankungen zwischen 280 Einheiten und 940 Einheiten. Der Mittelwert wurde mit 630 Einheiten ermittelt. Vom 3. postoperativen Tage an konnte nurmehr von einem Tier der Diastasewert bestimmt werden. Dieser fiel am 5. Tage auf 230 Einheiten ab, um am 6. und 7. Tage wiederum anzusteigen.

3. Serumlipasebestimmungen

Die Serumlipase zeigte einen steilen kontinuierlichen Anstieg auf Maximalwerte von 15,4 ml N/20 NaOH (s. Abb. 4).

Schon eine Stunde postoperativ war die Serumlipase stark erhöht; mindestens auf 3,2, maximal auf 7,0 ml N/20 NaOH. Der Durchschnitt wurde mit 4,9 berechnet. Fünf Stunden später lagen die Werte nicht wesentlich höher. Der Minimalwert betrug 3,8, der Maximalwert 7,3 ml N/20 NaOH. Der Mittelwert 5,5.

24 Stunden später war ein erneuter erheblicher Anstieg zu beobachten. Die geringste Erhöhung wurde auf 6,0, die stärkste auf 15,4 ml N/20 NaOH beobachtet. Der Durchschnittswert lag bei 7,1.

Am 2. postoperativen Tage war ein scheinbarer Abfall der Durchschnittswerte auf 6,8 ml N/20 NaOH festzustellen. Dieser war jedoch bedingt durch das Absterben von Versuchstieren. Hier zeigte sich, dass die am ehesten verstorbenen Versuchstiere auch die höchsten Lipasewerte im Serum hatten. Am 3. und 4. postoperativen Tag war ein erneuter geringer Anstieg auf 3,6 bzw. 8,5 ml N/20 NaOH im Mittel festzustellen.

Den vierten postoperativen Tag überlebte nur ein Versuchstier dieser Serie. Auch nach drei Wochen war der Lipasespiegel im Serum mit 1,8 ml N/20 NaOH noch deutlich erhöht.

4. Diskussion

Die erhaltenen Diastasewerte im Serum waren bei der Bestimmung nach WOHLGEMUTH völlig identisch mit den in den vorausgegangenen Versuchsserien erhaltenen.

Sie gaben also keinen Hinweis für die Schwere des Krankheitsbildes. Die kolorimetrisch ermittelten Diastasewerte blieben sogar völlig im Normbereich.

Die Serumlipase dagegen wies maximale Anstiege auf, wobei auch noch bei diesen hohen Serumspiegeln charakteristische Unterschiede, je nach Schweregrad, entsprechend dem frühzeitigen Ableben der Versuchstiere, festzustellen waren.

F. Pankreatektomie (Versuchsreihe 5).

Bei drei Hunden wurde das Pankreas im ganzen, unter möglichster Schonung der Blutversorgung des Duodenum und des Ductus Choledochus, entfernt. Für die Dauer der Versuche wurden zwölf Einheiten Insulin täglich gegeben.

1. Serumdiastasebestimmungen

Diastasebestimmungen bei diesen pankreatektomierten Tieren zeigten am 2. und 3. postoperativen Tage Erhöhungen der Serumdiastase auf 512 WE.

2. Serumlipasebestimmungen

Der Lipasespiegel im Serum war nur eine Stunde nach der Operation auf maximal 1,9 ml N/20 NaOH erhöht. Dies scheint erklärlich durch die Traumatisierung des Organs bei der Operation. Späterhin fanden sich nurmehr Lipasewerte, die eindeutig unter dem bestimmten Ausgangsspiegel lagen.

3. Diskussion.

Sogar nach Pankreatektomie wurden Serumdiastaseerhöhungen wie bei schweren Pankreasschädigungen oder der experimentellen Nekrose gefunden.

Die Lipasewerte lagen sämtlich spätestens fünf Stunden nach der Operation unter dem Ausgangswert.

IV. B E S P R E C H U N G D E R E R G E B N I S S E.

A. Wert der Diastasebestimmungen.

Die fortlaufende Bestimmung der Serumdiastase bei Versuchstieren erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Verschiedengradige Schädigungen des Pankreas bei Hunden führten in den vorgenommenen Untersuchungen fast uniform zu einer leichten Erhöhung der Serumdiastase (s.Abb.5).

2. Fortlaufende Bestimmungen ergaben dabei völlig identische Werte, gleichgültig, ob eine milde Pankreatitis durch Gangligatur induziert wurde, oder durch zusätzlichen Sekretionsreiz mit Pankreozymin eine akute haemorrhagische Entzündung (s. Abb.5). Gleiche Werte wurden auch bei der experimentellen akuten haemorrhagischen Pankreasnekrose gefunden.

Die durchschnittliche Erhöhung betrug 512 WE (s. Abb. 5). Das entspricht, verglichen mit der um ein vielfaches höheren normalen Diastaseaktivität im Hundeserum etwa 64 WE beim Menschen. Dieser Wert wird von den meisten Klinikern jedoch nicht als signifikant für das Vorliegen einer akuten Pankreaserkrankung angesehen.

3. Der höchste Diastasewert wurde mit 2048 WE bei einer leichten Schädigung (Oedem) beobachtet. Schwere tödlich verlaufende Fälle von Pankreasnekrose wiesen dagegen nur Maximalwerte von 512 WE auf.

Auf dem Höhepunkt der Erkrankung kurz vor dem Ableben der Versuchstiere fand sich dabei meist wieder der normale Diastaseausgangswert im Serum.

Selbst nach völliger Entfernung des Pankreas wurden Diastaseerhöhungen wie bei der akuten Nekrose beobachtet (512 WE).

4. Die Höhe der Serumdiastase lässt demnach keine Rückschlüsse auf die Schwere der Veränderungen am Pankreas zu. Diastaseerhöhungen allein sind nicht ausreichend für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung akuter Pankreasaffektionen.

B. Wert der Lipasebestimmungen.

Die fortlaufende Bestimmung der Serumlipase erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Die Serumlipase wies in den durchgeführten Untersuchungen signifikante Veränderungen je nach dem Schweregrad der experimentell am Pankreas des Hundes gesetzten Schäden auf (s. Abb. 5).

2. Die leichte akute Pankreatitis (Oedem) durch Gangligatur und eventuellen zusätzlichen milden Sekretionsreiz wurde von den Versuchstieren in der Regel in wenigen Tagen überstanden. Ein deutlicher Anstieg der Serumlipase ging dabei den Krankheitserscheinungen parallel. Kommt es, wie z.B. durch Vorschädigung der Drüse ausnahmsweise zu einer schweren Entzündung und zum Ableben der Versuchstiere, so zeichnet sich die Prognose schon in extrem hohen Lipasewerten ab.

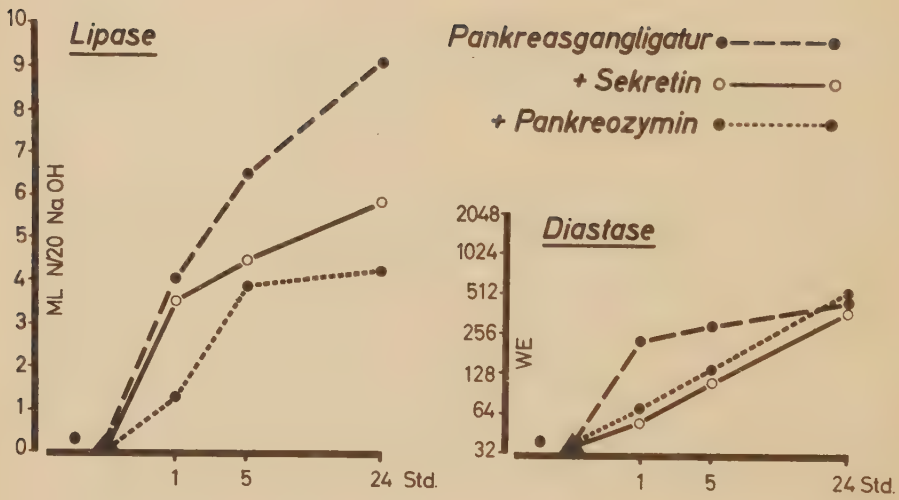

Abbildung 5:
Vergleich der ermittelten durchschnittlichen Erhöhung der Serumfermente nach experimentell erzeugten Pankreasschäden. Deutliche, prognostisch verwertbare Differenzen der Lipasewerte charakterisieren die Schwere der Drüsenveränderungen. Keine verwertbaren Unterschiede der Diastase bei verschiedengradiger Schädigung.

3. Die schwere akute haemorrhagische Entzündung durch Gangligatur und zusätzlichen Pankreozyminsekretionsreiz, die in der Regel letal verläuft, führt zu signifikant höheren, kontinuierlich ansteigenden Werten der lipolytischen Aktivität (s. Abb. 5).

4. Ein gleichhoher Anstieg wurde beobachtet bei der durch Injektion fermentativ abgebauten Blutes in den Pankreasgang experimentell induzierten akuten Pankreasnekrose. Tiere mit den höchsten Lipasewerten waren am schwersten erkrankt, und starben zuerst. Die beim Einzeltier ermittelten Werte liessen also Rückschlüsse auf den Verlauf der Erkrankung zu.

5. Die Beurteilung der Serumlipase erscheint auf Grund dieser experimentellen Untersuchungen ausgezeichnet geeignet für die Diagnose und Verlaufsprognose akuter Pankreaserkrankungen.

C. Kritik der Versuchsergebnisse.

1. Die Übertragung dieser experimentellen Untersuchungen vom grossen Versuchstier (Hund) auf die Humanpathalogie ist nur mit grosser Vorsicht möglich.

2. Das Hundepankreas enthält sechsmal mehr Diastase als das Pankreas des Menschen. Die Serumdiastasewerte beim Hund sind ebenfalls wesentlich höher als vergleichsweise beim Menschen. Die ermittelten Werte lagen bei unseren Versuchstieren zwischen 32 WE und 64 WE. Beim Menschen dagegen zwischen 2 WE und 4 WE.

Auf Grund der höheren diastatischen Aktivität des Hundeserums und des höheren Diastasegehaltes des Hundepankreas müssten signifikantere Veränderungen beim Versuchstier (Hund) erwartet werden. Dieses ist jedoch nicht der Fall gewesen, wie die durchgeführten Untersuchungen zeigten. Daraus ist zu schliessen, dass signifikante Veränderungen der Serumdiastase beim Menschen bei akuten Pankreasaffektionen erst recht nicht zu erwarten sind.

3. Der Lipasegehalt des Hundepankreas ist etwa zweimal so hoch wie der des menschlichen Pankreas. Die ermittelte lipolytische Aktivität des Serums war jedoch beim Versuchstier (Hund) genauso gross wie die im menschlichen Serum. Daraus kann geschlossen werden, dass die signifikanten und prognostisch verwertbaren Lipaseerhöhungen, die bei den Versuchstieren gefunden wurden, auf den Menschen übertragbar sind.

4. Paralleluntersuchungen beim Menschen sind nicht möglich, da eine histologische Pankreasdiagnose nur in Ausnahmefällen bei der Sektion gestellt werden kann. Die klinische Diagnose akuter Pankreasaffektionen beim Menschen bleibt aber ohne histologische Diagnose immer spekulativ.

5. Serumdiastasebestimmungen können, wie auch klinische Untersuchungen zeigen, die Diagnose einer akuten Pankreaserkrankung nicht erhärten. Es ist zu erwarten, dass durch die breite routinemässige Anwendung der Serumlipasebestimmung die Diagnose akuter Pankreasaffektionen beim Menschen exakter zu erfassen ist als bisher.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G.

Bei 76 Versuchstieren (Hunden) wurden verschiedengradige Schädigungen des Pankreas induziert und dabei das Verhalten von Diastase und Lipase im Serum untersucht. Dazu wurden mehr als 1350 Serumfermentbestimmungen durchgeführt.

Die Serumdiastase erwies sich in diesen Experimenten als Indikator für die Schwere der Pankreasveränderungen als völlig ungeeignet.

Die Diagnose und Verlaufsprognose akuter Pankreasaffektionen war jedoch ausgezeichnet durch die Veränderungen der lipolytischen Aktivität zu erkennen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s.

1. ABRUZZO, J.L., M.HOMA, J.C.HOUCK und R.J.COFFEE: Significance of the Serum Amylase Determination. Ann. Surg. 147, 921 (1958).
2. AMERSON, J.R., J.M.HOWARD und K.D.J.VOWLES: The Amylase Concentration in Serum and Peritoneal Fluid Following Acute Perforation of Gastro-Duodenal Ulcus. Ann. Surg. 147, 245 (1958).
3. ANTOPOL, W., A.SCHIFRIN und L.TUCHMAN: Blood Amylase Response to Acetylcholin and Its Modification by Physostigmin and Atropin. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 32, 383 (1934).
4. APPLEBAUM, J.L.: Serum Amylase in Mumps. Ann.Int.Med. 21, 35 (1944).
5. BASS, L. und R.B.TUDOR: The Serum Amylase Levels in Mumps. Lancet 69, 188 (1945).
6. BAYLISS, W.M. und E.H.STARLING: The Mechanics of Pancreatic Secretion. J.Physiol. 28, 325 (1902).
7. BERMAN, L.G., E.DUNN und C.J.STRAEHLEY: Survey of Pancreatitis. Gastroenterology 40, 94 (1961).
8. BERNHARD, H.R., I.R.CRISCIONE und C.A.MOYER: The Pathologic Significnance of the Serum Amylase Concentration: An Evaluation with Special Reference to Pancreatitis and Biliary Lithiasis. Arch. Surg. 79, 311 (1959).
9. BERRYMAN, D.B. und W.H.GEORGE: Evaluation of Serum Amylase Levels in Non-Pancreatic Disease. Arch. Surg. 80, 482 (1960).
10. BIRK, Y., A.GERTLER und S.KHALEF: A Pure Trypsin Inhibitor from Soya Beans. Biochem.J. 87, 281 (1963).
11. BOCKUS, H.L.: Recent Experience in the Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis. Postgraduate Gastroenterology, 327. Saunders, Philadelphia, 1950.
12. BOCKUS, H.L., J.L.A.ROTH und R.A.SIFRE: Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis. S.Chir.North America 31, 1583 (1951).
13. BOCKUS, H.L., M.H.KALSER, J.L.A.ROTH, A.L.BOGOCH und G.STEIN: Clinical Features of Acute Inflammation of the Pancreas. Arch.Int.Med. 96, 308 (1955).

14. BOGOCH, A.L., J.L.A.ROTH und H.L.BOCKUS: Effect of Morphine on Serum Amylase and Lipase. Gastroenterology 26, 697 (1954).

15. BOYD, T.F. und J.J.BYRNE: Serum Amylase Levels in Experimental Intestinal Obstruction. Surg. 45, 747 (1959).

16. BURKE, J.O., K.PLUMMER und S.BRADFORD: Serum Amylase Response to Morphine Mecholyl, and Secretin as a Test of Pancreatic Function. Gastroenterology 15, 69 (1950).

17. BURNETT, W. und T.D.NESS: Serum Amylase and Acute Abdominal Disease. Brit.Med.J. 2, 770 (1955).

18. BURTON, P., E.M.HAMMOND, A.A.HARPER, H.T.HOWAT, J.E.SCOTT und H.VARLEY: Serum Amylase and Serum Lipase Levels in Man After Administration of Secretin and Pancreozymin. GUT 1, 125 (1960).

19. BUSCH, H.: Biochemical Aspects of Pancreatitis. Yale J.Biol.& Med. 29, 596 (1957).

20. CALDWELL, D.W.: Zitiert in Handbuch der Inneren Medizin: Bd.II. Berlin, 1953.

21. CALVY, G.L., L.D.CADY, M.A.MUFSON, J.NIERMAN und M.M.GERTLER: Serum Lipids and Enzymes. J.Amer.Med.Ass. 183, 1 (1963).

22. CARTER, S.J.: Serum Amylase Findings in Chronic Alcoholic Patients with Acute, Severe Abdominal Symptoms. Ann. Surg. 122, 117 (1945).

23. CARLSON, A.J. und A.B.LUCKHARDT: On the Diastase in the Blood and the Body Fluids. Amer.J.Physiol. 23, 150 (1908).

24. CAUDELL, S. und M.C.WHEELOCK: Serum Amylase and Serum Lipase in Mumps. Ann.Int.Med. 25, 88 (1946).

25. CHALLIS, T.W., D.A.DAVIS, O.A.WAHL und J.W.HINTON: Clinical and Experimental Studies to Determine the Pole of the Pancreas in Serum Amylase Formation. Amer. Surg. 23, 43 (1957).

26. CHERRY, I.S. und L.A.CRANDALL: The Specificity of Pancreatic Lipase: It's Appearance After Pancreatic Injury. Amer.J.Physiol. 100, 266 (1932).

27. COMFORT, M.W. und A.E.OSTERBERG: Serum Amylase and Lipase in the Diagnosis of Diseases of the Pancreas. S.Clin.North America 20, 137 (1940).

28. COMFORT, M.W. und A.E.OSTERBERG: Value of Determinations of Blood Amylase and Lipase in the Diagnosis of Pancreatic Disease. Proc.Staff Meet.Mayo Clinic 15, 427 (1941).

29. CRAIG, T.V.: Studies on the Origin of Normal Blood Amylase. Surg. Forum 11, 375,(1960).

30. CUMMINS, A.J. und H.L.BOCKUS: Abnormal Serum Pancreatic Enzyme Values in Liver Disease. Gastroenterology 18, 518 (1951).

31. DHARIWAL, A.P.S., A.V.SCHALLY, J.MEYER, D.C.H. SUN, J.E.JORPES und V.MUTT: Purification of Pancreozymin. Gastroenterology 44, 316 (1963).

32. DOERR, W. und V.BECKER: Über die experimentelle Erzeugung der tryptischen Pankreatitis. Ther.Ber. 33, 3 (1961).

33. DONAHUE, J.K., J.C.HUCK und J.C.COFFEY: Serum Desoxyribonuclease Activity and Pancreatic Damage. Surgery 44, 1070 (1958).

34. DOUBILET, H.: Physiology of the Human Pancreas. Surg. Gyn. Obst. 107, 97 (1958).

35. DRAGSTEDT, L.R.: Relation of the Pancreas to the Regulation of the Blood Lipids. Amer. J. Physiol. 179, 439 (1954).

36. DREILING, D.A. und E.L.BIERMAN: Correlation between Plasma Amylase Activity and Concentration of Non-Esterified Fatty Acids. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 95, 496 (1957).

37. DREILING, D.A.: Relationship between Blood Amylase and Factors Affecting Carbohydrate Metabolism. Amer. J. Digest. Dis. 3, 214 (1958).

38. DREILING, D.A.: Effect of ACTH and Adrenocortical Steroids on External Pancreatic Secretion in Man. New England J. Med. 258, 603 (1958).

39. DREILING, D.A.: Physiology of the Pancreatic Secretion. Amer. J. Digest. Dis. 8, 581 (1959).

40. DUCKMAN, S.R.: Activation and Inhibition of Beef Pancreas Ribonuclease. Biochem. et Biophys. Acta 21, 539 (1956).

41. DUMONT, A.E. und J.H.MULHOLLAND: Changes in Thoracic Duct Chyle Effected by the Pancreas. Surg. Forum 10, 243 (1959/60).

42. DUMONT, A.E., H.DOUBILET und J.H.MULHOLLAND: Lymphatic Pathway of Pancreatic Secretion in Man. Ann. Surg. 152, 403 (1960).

43. EDMONDSON, H.A., C.J.BERNE, R.E.HOMANN,Jr., und M.WERTMAN: Calcium, Potassium, Magnesium and Amylase Disturbances in Acute Pancreatitis. Amer. J. Med. 12, 34 (1952).

44. EGDAHL, R.H.: Mechanism of Blood.Enzyme Changes Following the Production of Experimental Pancreatitis. Ann. Surg. 148, 389 (1958).

45. ELMAN, R., N.ARONSON und E.A.GRAHAM: The Value of Blood Amylase in Pancreatic Disease. Arch. Surg. 19, 943 (1929).

46. v.FALKENHAUSEN, M.: Die Wirkung der experimentellen Phosphorvergiftung auf die Verdauungsfermente des Blutes. Arch. exper. Path. und Pharm. 132, 106 (1928).

47. FOLK, J.E.: The Properties of a New Proteolytic Enzyme - Carboxypeptidase B. Med. Sc. 3, 749 (1958).

48. FORELL, M.M., W.DOBOVICNIK und L.GÖLDEL: Vergleichende Untersuchungen über Bildung und Verhalten des Kallikreins, der Diastase und Lipase im Pankreas, Blut und Harn nach Unterbindung der Pankreasausführungsgänge. Z. Exp. Med. 132, 399 (1960).

49. FORELL, M.M.: Zum Problem der Pankreatitis und der Pankreatitistherapie. Med. Klin. 57, 864 (1962).

50. FOSTER, P.D. und S.E.ZIFFREN: Severe Acute Pancreatitis. Arch. Surg. 85, 252 (1962).

51. FRIEDMAN, M.H.F. und W.J.SNAPE: Comparative Effectiveness of Extracts of Intestinal Mucosa in Stimulating the External Secretion of Pancreas and Liver. Federation Proc. 4, 21 (1945).

52. FRIEDMAN, I. und W.R.THOMPSON: Induced and Spontaneous Changes in Blood Amylase Particularly in Relationship to the Pancreas: An Experimental Study. Ann. Surg. 104, 388 (1936).

53. GODT, E.: Die akuten Pankreaserkrankungen und ihre kausale Behandlung. Brun's Beitr. Klin. Chir. 205, 1 (1962).

54. GONZALES, C.: Obtention de Serums Anti-Lipase: Inhibition de l'Activité Lipolytique. Z. Bakt. 189, 87 (1963).

55. GRAY,Jr., E.B. und E.AMADOR: Acute Mesenteric Venous Thrombosis simulating Acute Pancreatitis: The Value of Peritoneal Fluid Analysis. J. Amer. Med. Ass. 167, 1734 (1958).

56. GRAY, S.H., J.G.PROBSTEIN und C.J.HEFT: Clinical Studies on Blood Diastase. Arch. Int. Med. 67, 805 (1941).

57. GRIESSMANN, H.: Verhalten der inneren und äusseren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. Brun's Beitr. Klin. Chir. 168, 284 (1938).

58. GROSS, J.B., M.W.COMFORT, D.R.MATHIESON und M.H. POWER: Elevated Values for Serum Amylase and Lipase Following the Administration of Opiates: A Preliminary Report. Proc. Mayo Clinic 26, 81 (1951)

59. GULLICK, H.D.: Increased Plasma Proteolytic Activity Due to Arginine Amidase in Patients with Pancreatitis. New England J. Med. 268, 851 (1963).

60. GÜLZOW, M.: Studien über Infektpankreatitis, Pankreatitis bei akuten Exanthemen, Scharlach, Masern, Röteln. Klin. Wschr. 18, 353 (1939).

61. GÜLZOW, M.: Die Blutdiastase. I.Mitteilung: Blutdiastase und Pankreas. Z. Klin. Med. 138, 77 (1940).

62. GÜLZOW, M.: Das diastatische Ferment im Blut. Beziehungen zum Pankreas, zur Leber und zum Kohlenhydratstoffwechsel. Klin. Wschr. 20, 237 (1941).

63. GÜLZOW, M. und H.HÜBNER: Schilddrüse und Blutdiastase. Klin. Wschr. 21, 706 (1942).

64. GÜLZOW, M.: Zur intravenösen Injektion von Diastaselösungen. (Diastaseausscheidung und Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel). Z. Exp. Med. 112, 730 (1943).

65. GÜLZOW, M. und E.FIEDLER: Zur Äthioninpankreatitis der Ratte. Dtsch.Z.Verdau. u.Stoffwechselkrht. 20, 18 (1960).

66. HALL, Jr., R.E., J.M.HOWARD, G.L.JORDAN, Jr., und R.WITT: Study of Serum Amylase Concentration in Patients with Acute Cholecystitis. Ann. Surg. 143, 517 (1956).

67. HARPER, A.A. und H.S.RAPER: Pancreozymin: Stimulant of Secretin of Pancreatic Enzymes in Extracts of the Small Intestines. J. Physiol. 102, 115 (1943).

68. HARTMANN, F.: Beziehungen zwischen Pankreas und Fettstoffwechsel der Leber. Wiss. Beitr.Mat.Med. 28, 7 (1958).

69. HEINKEL, K.: Diagnostik und Therapie der Pankreaserkrankungen. Ther.Gegenwart 100, 348 (1961).

70. HEINKEL, K.: Die Ratte als Versuchstier in der experimentellen Pankreasdiagnostik. II.Mitteilung. Die Erzeugung einer akuten haemorrhagischen Pankreatitis durch Injektion von Gallensäure in den Ductus pancreaticus. Klin.Wschr. 31, 815 (1953).

71. HENNING, N. und K.HEINKEL: Die Ratte als Versuchstier in der experimentellen Pankreasfunktionsdiagnostik. Klin.Wschr. 30, 564 (1952).

72. HERMAN, R.E. und R.C.KNOWLES: The Production of Experimental Bile-Reflex Pancreatitis in a Pathophysiologic System. Surg. Gyn. Obstr. 116, 422 (1963).

73. HIATT, N.: Observations of Blood Amylase Level in Dog with Experimentally Produced Simple and Strangulated Obstruction of Small Intestine. Ann. Surg. 149, 77 (1959).

74. HOFERICHTER, J., P.NEMIR, Jr., und D.L.DRABKIN: Protective Effect of Proteinase Inhibitors in Acute Necrotizing Pancreatitis. An Experimental Study. Surg. Forum 13, 309 (1962).

75. HOFERICHTER, J.: Experimentelle Pankreatitis. Europ. Pankreassymposium, Schattauer Verlag (1963).

76. HOFERICHTER, J.: Zur Ätiologie der akuten haemorrhagischen Pankreasnekrose. wird veröffentlicht (1963).

77. HONG, S.S., D.S.CHIN, T.S.CHO und S.E.KIM: Experimental Pancreatitis Induced by Alcohol and Bile in Rabbits: Study on Changes of Serum Enzymes and Histopathalogic Findings. Ann. Surg. 156, 929 (1962).

78. HOWARD, J.M., A.K.SMITH und J.J.PETERS: Acute Pancreatitis: Pathways of Enzymes into the Bloodstream. Surgery 26, 161 (1949).

79. HÜCKEL, W.: Organische Chemie. Becker & Erler, Leipzig 1943.

80. INNERFIELD, I.: Intravenous Trypsin. Its Anticoagulant, Fibrinolytic, and Thrombolytic Effects. J.Clin.Invest. 31, 1049 (1952).

81. INNERFIELD, I.: Parenteral Administration of Trypsin. I. The Anticoagulation Action of Trypsin. Gastroenterology 20, 630 (1952).

82. INNERFIELD, I.: Parenteral Administration of Trypsin. Clinical Effects in 538 Patients. J.Amer.Med.Ass. 152, 197 (1953).

83. INOUYE, W.Y.: Persönliche Mitteilung. (1962).

84. IVY, A.C. und E.OLDBERG: A Hormonal Mechanism for Gall Bladder Contraction and Evacuation. Am.J.Physiol. 86, 599 (1928).

85. IVY, A.C. und G.E.GIBBS: Pancreatitis: A Review. Surgery 31, 614 (1952).

86. JANOWITZ, H.D. und F.HOLLANDER: The Exocrine-Endocrine Partition of Enzymes in the Digestive Tract. Gastroenterology 17, 591 (1951).

87. JANOWITZ, H.D. und D.A.DREILING: Plasma Amylase. Source, Regulation and Diagnostic Significance. Amer.J.Med. 27, 924 (1959).

88. JOHNSON, T.A. und H.L.BOCKUS: Diagnostic Significance of Determinations of Serum Lipase. Arch.Int.Med. 66, 62 (1940).

89. JOHNSON, T.A. und H.L.BOCKUS: Present Status of the Serum Lipase Test. Am.J.Digest.Dis. 10, 1 (1943).

90. JORDAN, P.H., Jr., und M.J.GROSSMAN: Pancreaticoduodenectomy for Chronic Relapsing Pancreatitis; Metabolic Defects Created by Total and Subtotoal Ablations. Arch.Surg. 74, (1957).

91. KATSCH, G.: Klinik der Pankreaskrankheiten. Verh. Dtsch. Ges. Verdauungskrht. 4, 89 (1924).

92. KATSCH, G.: Diastase im Blut. Münch. Med. Wschr. 81, 505 (1934).

93. KAUFMANN, C.: Sur le pouvoir saccharisant du sang et des tissus chez chiens diabétiques. C.R.Soc.Biol. Paris 46, 130 (1895).

94. KORN, R.J., M.WEST, D.P.DAVIS und M.J.GIBBEL: Serum Enzymes: Their Value in Diagnosis and Management of Surgical Disease. Surg.Clin.N.America 42, 249 (1962).

95. KOWLESSAR, O.D. und R.K.McEVOY: Desoxyribonuclease. I. Activity in Pancreatic Disease. J.Clin.Invest. 35, 1325 (1956).

96. KUNITZ, M. und J.H.NORTHRUP: Crystalline Chymotrypsin and Chymotrypsinogen. I.Isolation, Crystallization, and General Properties of a New Proteolytic Enzyme and Its Precursor. J.Gen.Physiol. 18, 433 (1955).

97. KUNTZEN, H.: Die akute Pankreasnekrose. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 292, 588 (1959).

98. KUSCH, T., F.HÖNN und E.ZINSSER: Die Veränderungen der Aktivität der Pankreaslipase unter dem Einfluss von Phenothiazinen. Acta biol.med.germ. 9, 365 (1962).

99. LAGERLOF, H.: Normal Esterase and Pancreatic Lipase in the Blood. Acta med.Scand. 120, 407 (1945).

100. LANDSTEINER, K.: Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Zbl.Bakt. 27, 357 (1900).

101. LANGENDORFF, O.: Arch.Anat. u.Physiol. 1879/I: Zitiert im Handbuch der Inneren Medizin, Bd. III/2. Berlin 1953.

102. LASHER, E.P. und M.M.McCabe: Changes in Coagulation Time Associated with Experimental Pancreatitis. Arch. Surg. 60, 164 (1950).

103. LOPUSNIAK, M.S. und H.L.BOCKUS: Study of Pancreatic Serum Enzymes Following Secretin Injection in Pancreatic Affections. Gastroenterology 16, 294 (1950).

104. MAHAFFEY, J.H., H.L.BROCKMAN, G.L.JORDAN, Jr., und J.M.HOWARD: A Study of the Serum Amylase Concentration in Patients with Acute Perforation of Gastro-Duodenal Ulcus. Surg. Gyn. Obstr. 101, 129 (1955).

105. MALINOWSKY, T.S.: Clinical Value of Serum Amylase Determinations. J.Amer.Med.Ass, 149, 1380 (1952).

106. McGEACHIN, R.L. und L.A.HARGAN: Amylase Clearence and Excretion during Water Diuresis. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 95, 341 (1957).

107. MATSON A. und D.BECK: Zitiert in Progress in Surgery. Karger, Basel (1961).

108. MELLANBY, J.: The Mechanism of Pancreatic Digestion: The Function of Secretin. J.Physiol. 60, 85 (1925).

109. MENGUY, R.B., G.A.HALLENBECK, J.L.BOLLMAN und J.H.GRINDLAY: Ductal and Vascular Factors in Etiology of Experimentally Induced Acute Pancreatitis. Arch. Surg. 74, 881 (1957).

110. MEYER, K.H., W.FISCHER, und H.BERNFELD: Kristallisation der -Amylasen des Pankreas. Experimentia 2, 362 (1946).

111. MIXTER, Jr., G., R.B.PFEFFER und J.W.HINTON: Serum Amylase and Lipase in the Human: A Study of Their Responses to Surgical Stress. Ann. Surg. 153, 781 (1961).

112. MOEKEL, K. und F.ROST: Über den Ursprung und die Bedeutung des amylolytischen Blutferments. Hoppe-Seylers Z. 67, 433 (1910).

113. MUSGROVE, J.E.: Elevated Serum Amylase Levels Associated with Perforated Gastroduodenal Lesions. Proc. Mayo Clin. 25, 8 (1950).

114. MYHRE, J.G., S.NESBITT und J.T.HURLY: A Study of Serum Amylase and Lipase. Gastroenterology 13, 127 (1949).

115. NARDI, G.L. und C.W.LEES: Serum Trypsin. A New Diagnostic test for pancreatic disease. New England J. Med. 258, 797 (1958).

116. NASSET, E.S.: Enterocrinin; A Hormone which Excites the Glands of the Small Intestines. Am. J. Physiol. 121, 481 (1938).

117. NEMIR, Jr., P., H.R. HAWTHORNE und B.L.LECRONE: Increase of Serum Lipase in Experimentally Induced Appendical Peritonitis. Arch. Surg. 59, 337 (1949).

118. NEMIR, Jr., P., H.R.HAWTHORNE, J.COHN, Jr. und D.L.DRABKIN: The Cause of Death in Strangulation Obstruction: An Experimental Study. Ann. Surg. 130, 857 (1949).

119. ORVIS, H.H., R.C.FOWLER und J.M.EVANS: Pancreatic Disease. Effects upon the Lipids and Pancreatic Enzymes in the Serum. Amer.J.Med. 25, 130 (1958).

120. PEMBERTON, A.H., J.H.GRINDLAY und J.L.BOLLMAN: Serum Amylase Levels after Acute Perforation of Duodenum: Preliminary Report. Proc.Staff.Meet.Mayo Clin. 25, 5 (1950).

121. PERALTA, O. und J.REINHOLD: Rapid Estimation of Amylase Activity of Serum by Turbidimetry. Clin. Chem. 1, 157 (1953).

122. PERRIER, C.V. und H.D.JANOWITZ: The Pancreas II. Gastroenterology 44, 493 (1963).

123. POLLOCK, A.V.: Acute Pancreatitis, Analysis of 100 Patients. Brit.Med.J. 1959.

124. POLOWE, D.: Blood Amylase.
Amer. J. Clin. Path. 13, 288 (1943).

125. POPPER, H.L.: Enzyme Studies in Edema of the Pancreas and Acute Pancreatitis.
Surgery 7, 566 (1940).

126. POPPER, H.L. und H. NECHELES: Pathways of Enzymes into the Blood in Acute Damage of the Pancreas. Proc.Soc.Exper.Biol.&Med. 43,220(1940).

127. POPPER, H.L. und F.PLOTKE: Studies on Pancreatitis: Observations of the Disappearance of Experimentally Increased Blood Amylase and Lipase. Surgery 9, 706 (1941).

128. DelPOZO, E. und R.EHRENREICH: Erfahrungen mit der Lipasebestimmung nach Tietz und Mitarbeiter bei Pankreaserkrankungen.
Wien.Z.Inn.Med. 43, 487 (1962).

129. PRESTON, F.W. und J.C.KUKRAL: Surgical Physiology of the Pancreas.
S.Clin.North America 42, 203 (1962).

130. RAFFENSPERGER, E.C.: Elevated Serum Pancreatic Enzyme Values without Primary Intrinsic Pancreatic Disease. Ann.Intern.Med. 35, 342 (1951).

131. RAFFENSPERGER, E.C.: Serum Pancreatic Enzyme Values in Abdominal Lesions not Originating in the Pancreas. Postgraduate Gastroenterology, 315. Saunders, Philadelphia(1950).

132. ROBERT, L. und P.SAMUEL: Mechanism of Elasolysis by Pancreatic Elastase.
Experimentia 13, 167 (1957).

133. ROGERS, F.A.: Elevated Serum Amylase: A Review and an Analysis of Findings in 1000 Cases of Perforated Peptic Ulcer.
Ann. Surg. 153, 228 (1961).

134. RONA, P.: Zur Kenntnis der Esterspaltung im Blut. Biochem. Z. 33, 413 (1911).

135. RONWIN, E.: The Significance of Human Blood Trypsin; Direct Determination of Thrombin and Plasmin in Human Plasma.
Can. J. Biochem. Physiol. 40, 1725 (1962).

136. RUSH, B. und E.E.CLIFTON: The Role of Trypsin in the Pathogenesis of Pancreatitis. Surgery 31, 349 (1952).

137. RUTENBERG, A.M., J.A.GOLDBARG und E.P.PINEDA: Leucine Aminopeptidase Activity; Observations in Patients with Cancer of the Pancreas and other Diseases. New England J. Med. 259, 469 (1958).

138. SCHLESINGER, W.: Über den Ursprung des diastatischen Ferments im Blute und über seine Beziehungen zum Diabetes mellitus. Dtsch.Med.Wschr. 1, 539 (1908).

139. SCHULMANN, N.R.: Studies on the Inhibition of Proteolytic Enzymes by Serum (Part I). J. Exp. Med. 95, 511 (1952).

140. SCHULMANN, N.R.: Studies on the Inhibition of Proteolytic Enzymes by Serum (Part II). J. Exp. Med. 95, 593 (1952).

141. SCHULTZ,Jr., E.H.: Lids to Diagnosis of Acute Pancreatitis by Roentgenologic Study. Amer. J. Roentgen. 89, 825 (1963).

142. SHINOWARA, G.Y.: Plasma Coagulation Factors in Acute Pancreatitis. Proc.Soc.Exper.Biol.& Med. 83, 423 (1953).

143. SILVER, V.E. und J.H.WULSIN: Consideration of the lethal Factors in Acute Pancreatitis. Arch. Surg. 63, 496 (1951).

144. SMOLIK, E.A., F.P.NASH und J.NINECOURT: Blood Diastase Activity in Cerebral Trauma. Ann. Surg. 138, 863 (1953).

145. SOMOGYI, M.: Blood Diastase as Indicator of Liver Disease. Proc.Soc.Exper.Biol.&Med. 32, 538 (1940).

146. SOMOGYI, M.: Blood Diastase in Health and Disease. J. Biol. Chem. 134, 315 (1940).

147. SOMOGYI, M.: Diastatic Activity of Human Blood. Arch. Int. Med. 67, 665 (1941).

148. SPITZER, J.J.: Influence of Protamine on Alimentary Lipemia. Amer. J. Physiol. 174, 43(1953).

149. STAWRAKI, W.: Zur Frage nach der fermentativen Tätigkeit des Blutes und der Organgewebe bei Pankreasexstirpation. III. Mitteilung. Über die Diastase. Biochem. Z. 69, 370 (1915).

150. STORER, J. und P.KAZDAN: The Relationship of the Pancreas to Blood Coagulation. Surgery 33, 683 (1953).

151. STRAUMFJORD, J.V. und J.P.NUMMEL: Collagen Digestion by Pancreatic Juice. Proc.Soc.Exper.Biol.& Med. 95, 141 (1957).

152. STUHLFAUTH, K.: Der Einfluss des Pankreas auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber. Wiss. Beiblatt z. Mat. Med. 28, 9 (1958).

153. SWELL, L.: Concerning the Identity of Pancreatic Cholesterol Esterase. Arch. Biochem. 59, 393 (1955).

154. WALDRON, J.M.: Amylase Activity of Canine Pancreatic Juice. Amer.J.Physiol. 168, 283 (1952).

155. WANG, C.C., K.J.WANG und M.J.GROSSMAN: Effects of Ligation of Pancreatic Duct on Secretin and Pancreozymin Action. Amer.J.Physiol 160,115(1950).

156. WEWALKA, F.: Die Einwirkung des Pankreas auf den Eiweisstoffwechsel der Leber. Wiss. Beih. Mat. Med. 28, 11 (1958).

157. WHITE, T.T. und D.F.MAGEE: Perfusion of the Dog Pancreas with Bile without Production of Pancreatitis. Ann. Surg. 151, 245 (1960).

158. WHITE, T.T. und D.F.MAGEE: Recovery of Pancreatic Exocrine Function after Controlled Duct Obstruction. Surg.Gyn.Abst. 114, 463 (1962).

159. WILSON, N.D. und D.B.SEABROOK: Clinical Significance of Serum Amylase Test. West. J. Surg. 61, 456 (1953).

160. WOHLGEMUTH, J.: Untersuchungen über die Diastasen. Biochem. Z. 9, 10 (1908).

161. WOHLGEMUTH, J.: Grundriss der Fermentmethoden. Berlin: Springer, 1913.

162. WOHLGEMUTH, J.: Zur Diagnostik der Pankreasgewebsnekrose mittels der Diastasebestimmung im Urin. Klin. Wschr. 8, 1253 (1929).

163. WROBLEWSKI, F.: Diagnostische Enzymologie.
Mod. Med. 27, 85 (1959).

164. ZIEVE, L., W.C.VOGEL und W.D.KELLY: Species Difference in Pancreatic Lipolytic and Amylolytic Enzymes.
J. Appl. Physiol. 18, 77 (1963).

165. ZIFFRIN, S.E. und R.T.HOSIE: Pancreatic Collagenase.
Proc. Cent. Soc. Clin. Research 28, 86 (1955).

166. ZIMMERMANN, L.M. und R.R.LEVINE: Physiologic Principles of Surgery.
Saunders, Philadelphia, 1957.

L e b e n s l a u f

Suse H o f e r i c h t e r wurde am 5.Juni 1926 in Frankfurt am Main als Tochter des Dr. Ing. Richard Carl Koch und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Prehn geboren. Sie ist mit dem Facharzt für Chirurgie Dr. Jürgen H. verheiratet. Eine Tochter, geboren 1951.

Nach Besuch der Volksschule in Stuttgart, der Höheren Töchterschule in Zittau und der Oberschule in München-Gräfelfing, Ablegung der Reifeprüfung 1944.

Einjährige Ausbildung am Serologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, München. Danach Studium der Medizin an den Universitäten München und Marburg. Ablegung der Ärztlichen Prüfung am 9.Mai 1951. Nach Ableisten der Pflichtassistentenzeit in Frankfurt am Main Vollapprobation am 1.September 1953.

1961 und 1962 Gastarzttätigkeit am Graduate Hospital der University of Pennsylvania, sowie wissenschaftliche Forschungsarbeit am Harrison Department for Experimental Surgery und dem Bockus Research Institute in Philadelphia, Pa.

Seit Dezember 1962 Fortführung der wissenschaftlichen Arbeiten an der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg.

Suse Hoferichter

Fotodruck

— Wiltrud Hogl, Erlangen Brüxer Straße 9, Telefon 1636 —